

# Estudio de las otoemisiones acústicas provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina

Pablo Luis Parente Arias

---

Tesis doctoral UDC / 2015

Director: Prof. Dr. José Martínez Vidal

Departamento de Medicina



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**Estudio de las otoemisiones acústicas provocadas por clic  
en recién nacidos tratados con tobramicina**

**Pablo Luis Parente Arias**

Tesis Doctoral, 2015

**Director**

**Prof. Dr. José Martínez Vidal**

Departamento de Medicina

**Universidade de A Coruña**

## **DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Don José Martínez Vidal, Profesor de Universidade de A Coruña, del Área de conocimiento de Otorrinolaringología, como director.

CERTIFICA

Que el trabajo titulado

**“ESTUDIO DE LAS OTOEMISIONES ACUSTICAS PROVOCADAS  
POR CLIC EN RECIÉN NACIDOS TRATADOS CON TOBRAMICINA”**

presentado por Don Pablo Luis Parente Arias ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firmo a los efectos oportunos en A Coruña, a 23 de septiembre de 2015.

Fdo: Prof. Dr. José Martínez Vidal



A Rosa, Paula, Álvaro y Carla



## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible esta tesis doctoral.

Al Dr. José Martínez Vidal, por sus valiosas aportaciones, por sus enseñanzas durante la residencia, por los años de trabajo compartido en los que me ha enseñado algo más que Otorrinolaringología.

A mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología y del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado y en especial a la Unidad de Audiología Infantil.

Al personal del Servicio de Neonatología, médicos, enfermeras y auxiliares, que han facilitado sobremanera la realización de este trabajo y me han enseñado a tratar a recién nacidos.

A mis padres, que me enseñaron el valor del trabajo y la dedicación, del esfuerzo y la honradez, con el ejemplo continuo de su vida.

A mi mujer, Rosa, por su comprensión, apoyo y cariño durante todos estos años de elaboración, por su confianza en mi trabajo y mi capacidad, por su aliento cuando mi esfuerzo no tenía recompensa, por estar siempre a mi lado.

A mis hijos, que el tiempo que esta tesis os ha robado de mi vida suponga una enseñanza sobre la superación personal y el valor del trabajo.

## RESUMO

A tobramicina é un antibiótico aminoglicósido utilizado para tratar infeccións perinatais, caracterizado polo potencial ototóxico. Esta toxicidade coclear ocorre, inicialmente, danando as células ciliadas externas, células contractis do órgano de Corti relacionadas coa produción de emisións otoacústicas. O obxectivo deste estudo é determinar a afectación da coclea en nenos tratados con tobramicina través da gravación e análise de emisións otoacústicas provocadas por clic (TEOAE). Rexistráronse TEOAE en ambos ouvidos de 46 neonatos tratados con tobramicina durante unha media de 7,1 días (entre 5 e 11 días) e 47 neonatos sen tratamento, todos eles sen factores de risco para perda auditiva. A análise non revelou diferenzas significativas entre as dúas mostras nas características da emisión otoacústica rexistrada (intensidade do total de resposta, reproducibilidade e respostas por bandas de frecuencia) e non atoparon correlación significativa entre os valores de resposta e a carga de antibiótico (dose, tempo de tratamento e dose dose acumulada). Conclúuse que o tratamento con tobramicina de curta duración curta en acabados de nacer non afecta emisións otoacústicas provocadas por clic, o que está relacionado coa ausencia de dano coclear.



## RESUMEN

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido utilizado en el tratamiento de infecciones perinatales, caracterizado por su potencial ototóxico. Esta toxicidad sobre la cóclea se produce dañando inicialmente las células ciliadas externas, células contráctiles del órgano de Corti relacionadas con la producción de otoemisiones acústicas. El objetivo de este estudio es determinar la afectación coclear en recién nacidos tratados con tobramicina mediante el registro y análisis de otoemisiones acústicas provocadas por clic (TEOAE). Para ello se registraron las TEOAE en los dos oídos de 46 recién nacidos tratados con tobramicina durante una media de 7,1 días (entre 5 y 11 días) y 47 recién nacidos sin tratamiento, todos ellos sin factores de riesgo de hipoacusia. El análisis no reveló diferencias significativas entre las dos muestras en las características de las otoemisiones registradas (intensidad de la respuesta total, reproductibilidad y respuesta por frecuencias), ni encontró correlación significativa entre los valores de respuesta y la carga de antibiótico (dosis, el tiempo de tratamiento y dosis acumulada). De ello se concluye que el tratamiento con tobramicina, de corta duración, en recién nacidos, no afecta a las otoemisiones acústicas provocadas por clic, lo que se relaciona con ausencia de daño coclear.

## **ABSTRACT**

Tobramycin is an aminoglycoside antibiotic used to treat certain perinatal infections, characterized by ototoxic potential. Its cochlear toxicity occurs initially damaging outer hair cells, contractile cells of the organ of Corti related to the production of otoacoustic emissions. The aim of this study is to determine cochlear damage in infants treated with tobramycin by recording and analysing transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE). TEOAE were recorded in both ears from 46 infants treated with tobramycin for an average of 7.1 days (5 to 11 days) and 47 newborns without treatment, all of them without risk factors for hearing loss. The analysis revealed no significant differences between the two samples in the characteristics of the registered otoacoustic emission (total response amplitude, reproducibility and response by frequency) and do not found significant correlation between the response values and antibiotic (dose, treatment time and cumulative dose). It is concluded that treatment with short course of tobramycin in newborns does not affect otoacoustic emissions caused by click, which is related to absence of cochlear damage.

## **PREFACIO**

La presencia de un déficit auditivo en el neonato no sólo supone una discapacidad directa para el recién nacido sino que también provoca retrasos significativos en el desarrollo del lenguaje y capacidad de comunicación. La reducción de la audición durante la infancia no solo interfiere con el desarrollo del habla y la adquisición de la habilidad para el lenguaje; además, una disminución significativa del estímulo auditivo puede tener efectos adversos sobre el desarrollo del sistema nervioso auditivo así como sobre el desarrollo social, emocional, cognitivo, y académico. Más aún, un retraso en la identificación y manejo de una sordera severa o profunda puede impedir la capacidad de adaptación del niño a la vida tanto en una comunidad oyente como en una comunidad de sordos .

Existe una reciprocidad entre el SNC y el órgano de la audición. El sistema auditivo puede ser modificado mediante alteraciones anatómicas resultantes de variaciones del estímulo acústico. El input del sistema auditivo periférico es crítico para la maduración e inervación de porciones del sistema nervioso central. La plasticidad neuronal puede ser modificada a través de la deprivación experimental de estímulos acústicos

En ausencia de obvias deformidades de oídos, cabeza o cuello, las hipoacusias congénitas pueden presentarse como una incapacidad imperceptible al nacimiento que tal vez no sea identificada hasta que el niño no logra los hitos de comunicación esperados. Por ello se establecen estrategias preventivas

Existen numerosas causas que pueden provocar la aparición de hipoacusia significativa en el recién nacido. Las congénitas son las más frecuentes y la mayor parte de ellas, a día de hoy, no son modificables (fundamentalmente de causa genética). Pero algunos acontecimientos durante el parto o en los primeros días de vida pueden tener un efecto importante sobre la audición del recién nacido, entre ellos el uso de fármacos ototóxicos.

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio uso en medicina. Junto con la amikacina y la gentamicina, está indicado en el tratamiento y profilaxis de la sepsis neonatal. Su efecto ototóxico está bien establecido, introduciéndose activamente en los líquidos del oído interno y dañando las células ciliadas de la cóclea. Esta lesión mantenida llega a provocar una pérdida auditiva irreversible, que, en la etapa prelingual es devastadora para la adquisición de habilidades comunicativas por el niño.

Las otoemisiones acústicas son ondas de presión sonora producidas como subproducto de la actividad coclear normal y captadas en el conducto auditivo externo. Su registro está relacionado con el funcionamiento normal de los mecanismos cocleares activos, específicamente, la contractilidad de las células ciliadas externas que son las primeras en afectarse por la acción tóxica de los aminoglucósidos.

Las otoemisiones acústicas nos permiten el estudio del normal funcionamiento de la cóclea de una forma objetiva y sin requerir la colaboración activa del paciente, lo cual es de vital importancia cuando se realiza en neonatos. Su registro nos permite conocer la funcionalidad de las células ciliadas del órgano de Corti, y por ende, su posible afectación funcional.

El presente estudio se ha realizado con el fin de determinar si un tratamiento con tobramicina en el recién nacido de corta duración tiene efecto sobre las otoemisiones acústicas. Con ello podremos inferir la seguridad de éste tratamiento en términos de ototoxicidad o encontrar un método rápido y fiable de monitorización de la ototoxicidad antes de que ésta sea clínicamente relevante o irreversible.

# ÍNDICE

<b>AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR.....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO/RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>13</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>16</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>19</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>21</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 ANATOMÍA APLICADA DEL OÍDO.....</b>	<b>24</b>
1.1.1 OIDO EXTERNO.....	24
1.1.2 OÍDO MEDIO.....	24
1.1.3 OÍDO INTERNO.....	25
<b>1.2. FISIOLÓGÍA DE LA COCLEA.....</b>	<b>32</b>
1.2.1. SISTEMA COCLEAR PASIVO.....	33
1.2.2. EL AMPLIFICADOR COCLEAR.....	34
1.2.3. MECÁNICA COCLEAR ACTIVA.....	35
<b>1.3. OTOEMISIONES ACÚSTICAS.....</b>	<b>38</b>
1.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS.....	38
1.3.2. OTOEMISIONES ACÚSTICAS TRANSITORIAS (TEOAE).....	40
1.3.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS TEOAE EN EL RECIÉN NACIDO.....	42
1.3.4. USOS CLÍNICOS DE LAS TEOAE.....	44
<b>1.4. OTOTOXICIDAD POR TOBRAMICINA.....</b>	<b>47</b>
1.4.1. OTOTOXICIDAD.....	47
1.4.2. OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS.....	51
1.4.3. TOBRAMICINA.....	60
1.4.3.4. Ototoxicidad.....	63
<b>2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
<b>2.1. HIPOTESIS.....</b>	<b>66</b>
<b>2.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
<b>3.MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>68</b>

<b>3.1. MATERIAL .....</b>	<b>69</b>
3.1.1. POBLACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA .....	69
<b>3.1.1.1. Grupo Tobramicina:.....</b>	<b>69</b>
<b>3.1.1.2. Grupo control.....</b>	<b>71</b>
3.1.2. SISTEMA DE REGISTRO.....	72
3.1.3. SISTEMA DE REGISTRO DE LAS TEOAE .....	73
3.1.4. SISTEMÁTICA DE REGISTRO .....	75
<b>3.2. MÉTODO.....</b>	<b>81</b>
3.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	81
<b>3.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO .....</b>	<b>82</b>
3.3.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO .....	83
3.3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPO TOBRAMICINA Y CONTROL.....	85
3.3.3. ANÁLISIS ASOCIACION VARIABLES EN EL GRUPO TOBRAMICINA.....	85
<b>4.RESULTADOS .....</b>	<b>87</b>
<b>4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....</b>	<b>87</b>
4.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	88
4.1.2. VARIABLES DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO .....	97
4.1.3. VARIABLES DE CALIDAD.....	99
4.1.4. VARIABLES DE RESPUESTA.....	102
<b>4.2. ESTUDIO COMPARATIVO.....</b>	<b>106</b>
4.2.1. GRUPO CON ANTIBIÓTICO FRENTE A GRUPO SIN ANTIBIÓTICO.....	106
4.2.2. GRUPO OÍDO DERECHO FRENTE A OÍDO IZQUIERDO.....	108
4.2.3. GRUPO PRIMER OÍDO FRENTE A SEGUNDO OÍDO .....	110
<b>4.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y RESPUESTA .....</b>	<b>112</b>
4.3.1. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y RESPUESTA TOTAL.....	112
4.3.2. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y OTROS PARÁMETROS DE LA RESPUESTA.....	117
<b>5.DISCUSION .....</b>	<b>120</b>
<b>5.1. DISEÑO DE ESTUDIO .....</b>	<b>121</b>
5.1.1. TIPO DE ESTUDIO .....	121
5.1.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	122
5.1.3. TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA .....	125
5.1.4. SISTEMA DE REGISTRO.....	126

<b>5.2. EQUIPO DE REGISTRO .....</b>	<b>127</b>
<b>5.3. SELECCIÓN DEL ESTÍMULO .....</b>	<b>129</b>
<b>5.4. TRATAMIENTO DE LA RESPUESTA .....</b>	<b>131</b>
<b>5.5. PARÁMETROS DE LA PRUEBA: CALIDAD DEL REGISTRO .....</b>	<b>132</b>
5.5.1. NIVEL Y ESTABILIDAD DEL ESTÍMULO .....	132
5.5.2. NIVEL DE RUIDO .....	133
5.5.3. TIEMPO DE REALIZACIÓN DE PRUEBA .....	134
<b>5.6. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA .....</b>	<b>135</b>
5.6.1. ANÁLISIS CUALITATIVO .....	135
5.6.2. ANÁLISIS CUANTITATIVO .....	136
<b>5.7. ESTUDIO COMPARATIVO.....</b>	<b>139</b>
5.7.1. RESPUESTA TOTAL.....	139
5.7.2. REPRODUCTIBILIDAD Y RESPUESTA POR FRECUENCIAS .....	142
<b>5.8. ESTUDIO DE CORRELACIÓN.....</b>	<b>143</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>145</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>147</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Ototóxicos exógenos .....	48
Tabla 2: Distribución de los neonatos según el tratamiento .....	87
Tabla 3: distribución de los oídos según el tratamiento. ....	87
Tabla 4: Distribución de los neonatos según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos. ....	88
Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para edad, edad gestacional y peso al nacer. ....	89
Tabla 6: Distribución de los neonatos del grupo control según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos. ....	90
Tabla 7: Distribución de los neonatos del grupo tobramicina según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos. ....	91
Tabla 8: Rangos de la variable edad según el grupo (control vs tobramicina). ....	91
Tabla 9: Resultados del test de Mann-Whitney para la variable edad. ....	91
Tabla 10: Estadísticos de grupo para las variables edad gestacional y peso al nacer según la administración de tobramicina .....	92
Tabla 11: Prueba de muestras independientes para las variables edad gestacional y peso al nacer según el tratamiento con tobramicina (AB). ....	92
Tabla 12: Estadísticos de grupo para la variable lateralidad según el tratamiento con tobramicina (AB: 0,1) .....	92
Tabla 13: Estadísticos de grupo para la variable peso por categoría. ....	93
Tabla 14: Estadísticos de grupo para la variable sexo .....	94
Tabla 15: Tabla de contingencia para la variable sexo con respecto al antibiótico. ....	95
Tabla 16: Prueba de Chi.cuadrado para la variable sexo con respecto a antibiótico. ....	95
Tabla 17: Tabla de contingencia para la variable peso por categoría con respecto al antibiótico .....	96
Tabla 18: Prueba de Chi.cuadrado para la variable peso por categoría con respecto a antibiótico .....	96
Tabla 19: Estadísticos de las variables abdosis (dosis de antibiótico al día en mg), abtiempo (tiempo de tratamiento en días), dosis acumulada (dosis total administrada durante el tratamiento) y dosisacumuladaporpeso (dosis acumulada en mg partido por peso en kil .....	97
Tabla 20: Estadísticos de grupo para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje) y tiempo de test en el grupo control. ....	100
Tabla 21: Estadísticos de grupo para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje) y tiempo de test en el grupo tobramicina .....	101
Tabla 22: Prueba de muestras independientes para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje) .....	101
Tabla 23: Estadísticos de grupo control para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje) .....	103



Tabla 24: Estadísticos del grupo control para las variables 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz).....	103
Tabla 25: Estadísticos del grupo control para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz).....	103
Tabla 26: Estadísticos de grupo tobramicina para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje) .....	104
Tabla 27: Estadísticos del grupo control para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz).....	104
Tabla 28: Estadísticos del grupo tobramicina para las variables 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz) .....	105
Tabla 29: Prueba de muestras independientes para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje) .....	106
Tabla 30: Prueba de muestras independientes para las variables 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz) .....	107
Tabla 31: prueba de muestras independientes para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz) .....	107
Tabla 32: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje).....	108
Tabla 33: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: respo (respuesta total en dB) , repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz) .....	109
Tabla 34: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje).....	110
Tabla 36: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: respo (respuesta total en dB) , repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz) .....	111
Tabla 37: Prueb de Kolmogorof –Smirnof para las variables respo (respuesta total en dB), abdosis (dosis de antibiótico al día en mg), abtiempo (tiempo de tratamiento	

en días), dosis acumulada (dosis total administrada durante el tratamiento) y dosisacumuladaporpeso (dosis acumulada en mg partido por peso en kilos) .....	112
Tabla 38: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abdosis (dosis diaria de antibiótico en mg) .....	113
Tabla 39: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abtiempo (días de tratamiento antibiótico) .....	114
Tabla 40: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosis acumulada (dosis total administrada en mg) .....	115
Tabla 41: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosisacumuladaporpeso (dosis total administrada en mg por peso en kilogramos) .....	116
Tabla 42: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre abtiempo (tiempo de tratamiento en días) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).....	117
Tabla 43: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre dosis acumulada (mg de tobramicina administrados en total al recién nacido) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).....	119
Tabla 44: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre dosisacumuladaporpeso (mg de tobramicina administrados en total al paciente por el peso) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).....	119

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de la cóclea: SM: escala media, SV: escala vestibular, ST: escala timpánica, RM: membranas de Reissner, BM: membrana basilar, OHC: células ciliadas externas, IHC: células ciliadas internas, IPC: células de pilar interno, PC: células de los pilares, DC: células de Deiters, CH: células de Hansen, TM: membrana tectórea, SL: ligamento espiral, IC: estría vascular, SG: ganglio espiral o auditivo. Modificado de Sanchez Calderón et al. 2010 ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810322/pdf/pone.0008699.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810322/pdf/pone.0008699.pdf</a> )	27
Figura 2: Esquema tridimensional del órgano de Corti. La membrana tectoria se ha retirado para observar los cilios de las células ciliadas y la membrana reticular. Las células de Deiters sostienen a las células ciliadas externas y mediante prolongaciones falángicas alcanzan la superficie reticular. CCI: Célula ciliada interna. CCE: Célula ciliada externa. CP: Células de los pilares. TC: Túnel de Corti. MR: Membrana reticular. (Tomado de Croveto de la Torre. Audiología diagnóstica. Servicio editorial Universidad País Vasco, 1995: 34).....	28
Figura 3: imagen de microscopia electrónica mostrando la organización del órgano de Corti. Fila superior: células ciliadas internas. Filas inferiores: células ciliadas externas.....	29
Figura 4: Protocolo de administración de tobramicina.....	70
Figura 5: Hoja de recogida de datos.....	73
Figura 6: Fotografía del equipo de otoemisiones utilizado para el registro de otoemisiones.....	74
Figura 7: Pantalla de resultados en ILO 88.....	80
Figura 8: Cabina insonorizada.....	82
Figura 9: Gráfico que muestra la distribución de la muestra según la edad.....	88
Figura 10: Gráfico que muestra la distribución de la muestra según la edad gestacional al nacer.....	89
Figura 11: Gráfico que muestra la distribución del peso al nacer en la muestra.....	90
Figura 12: Gráfico que muestra la distribución de los recién nacidos según las categorías de peso.....	93
Figura 13: Gráfico que muestra la distribución de los neonatos según el sexo.....	94
Figura 14: Gráfico que muestra en número de pacientes tratados según la dosis de antibiótico. La dosis de antibiótico utilizada no es el valor exacto de dosis por kilo multiplicado por peso del recién nacido, sino que se ajustaba para su administración a valores normales.....	98
Figura 15: Gráfico que muestra la distribución de los niños tratados según el tiempo de tratamiento.....	98
Figura 16: Gráfico que muestra la distribución de los niños tratados con antibiótico según la dosis total administrada durante el tratamiento.....	99
Figura 17: Gráfico que muestra la distribución de dosis total de tobramicina administrada al neonato por kilogramo de peso.....	99
Figura 18: gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abdosis (dosis diaria de antibiótico en mg).....	113
Figura 19: gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abtiempo (días de tratamiento antibiótico).....	114
Figura 20: gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosis acumulada (dosis total administrada en mg).....	115

Figura 21: gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosisacumuladaporpeso (dosis total administrada en mg por peso en kilogramos).....	116
Figura 22: Gráfico que muestra la relación entre las variables 2respo (respuesta respuesta en la banda de frecuencia de 2KHz en dB) y abtiempo (días de tratamiento antibiótico).....	118
Figura 23: Gráfico que muestra la relación entre las variables Repro2 (reproductibilidad de la respuesta en la banda de frecuencia de 2KHz en dB) y abtiempo (días de tratamiento antibiótico).....	118

## ABREVIATURAS

A-ABR: automated auditory brainstem response: potenciales evocados automatizados

ARN: ácido ribonucleico

ATP: adenosina trifosfato

ATPasa-NaK: adenosintrifosfatasa sodio-potasio

BM: Basilar membrane: membrana basilar.

CAE: conducto auditivo externo

CCE: células ciliadas externas.

CCI: células ciliadas internas.

CH: Hansen's cell: células de Hansen.

DC: Deiter's cell: células de Deiters.

DPOAE: distortion product otoacoustic emission: producto de la distorsión de una emisión otoacústica .

EGB: *Streptococcus agalactiae*.

ERO: especies reactivas del oxígeno

FDA: food and drug administration: administración de alimentos y medicación.

feto-RN: feto recién nacido

FR: factor de riesgo

IHC: inner hair cell: células ciliadas internas.

IPC: inner pillar cell: célula del pilar interno.

MO: membrana oval.

MR: membrana reticular.

OEA: otoemisión acústica.

OHC: outer hair cell: célula ciliada externa.

PC: pillar cell: célula de los pilares.

RAM: random access memory: memoria de acceso aleatorio

RM: Reissner's membrane: membrana de Reissner.

RN: recién nacido

ROS: reactive oxygen species

RV: rampa vestibular.

SAOE: spontaneous acoustic otoemission: otoemisión acústica espontánea.

SFOAE: synchronized frequency otoacoustic emission: emisión otoacústica de frecuencia sincronizada.

SG: spiral ganglion: ganglio espiral o auditivo.

SL: spiral ligament: ligamento espiral.

SM: scala media: escala media.

SPL: sound pressure level: nivel de presión sonora

ST: scala tympani: escala timpánica.

SV: scala vestibuli: escala vestibular.

SV: stria vascularis: estría vascular.

TC: túnel de Corti.

TEOAE: transient evoked otoacoustic emission: otoemisión acústica provocada por un estímulo transitorio.

TM: tectorial membrane: membrana tectórea.

## **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 ANATOMÍA APLICADA DEL OÍDO**

### **1.1.1 OIDO EXTERNO**

El oído externo está compuesto por pabellón auricular y conducto auditivo externo. El pabellón auricular modifica el campo sonoro ampliando algunas frecuencias y mejora la capacidad de localización espacial del sonido. En el recién nacido está completamente formado pero es muy blando.

El conducto auditivo externo está compuesto por dos segmentos: óseo y cartilaginoso. En el adulto mide 25 mm aproximadamente y la parte membranosa supone los dos tercios externos del mismo. En el recién nacido el segmento cartilaginoso supone sólo un tercio de la longitud total del conducto pero es más blando y provoca que la luz sea pequeña en forma de embudo que se continúa con una parte medial con forma de hendidura. Además es más recto que en el adulto por lo que, en conjunto, se requieren maniobras diferentes que en el adulto para poder visualizar la membrana timpánica o introducir la sonda de registro de otoemisiones.

### **1.1.2 OÍDO MEDIO**

El oído medio, cavidad timpánica o caja del tímpano es el elemento que conduce el sonido al oído interno, donde se alojan los órganos neurosensoriales, desde el oído externo. Está cubierto por mucoperiostio y relleno de aire que le llega a través de la trompa de Eustaquio. Está constituido por un sistema tímpano-osicular (martillo, yunque y estribo) de esencial importancia en la transmisión de los sonidos y por una serie de cavidades, que incluye a la caja del tímpano, trompa de Eustaquio y cavidad mastoidea. En el recién nacido el oído medio está completamente formado aunque suele estar ocupado por líquido meconial que va desapareciendo a lo largo de las primeras 24 a 48 horas a través de la trompa de Eustaquio, mediante los movimientos de deglución. Esta ocupación puede persistir más tiempo y condicionar el registro de las otoemisiones acústicas.



Los mecanismos del oído medio se interponen entre la conducción aérea del oído externo y la conducción a través de un fluido del oído interno, con la finalidad de amplificar la energía para contrarrestar la mayor impedancia del medio líquido, además de tener un papel protector del oído interno. La amplificación global de la presión transmitida de la membrana timpánica a la platina del estribo puede estimarse en 22 veces, lo que corresponde a un aumento medio que varía de 27 a 35 dB . También se establece una función protectora a través de los músculos que fijan la cadena de huesecillos.

Para la producción de las otoemisiones el estímulo debe recorrer el siguiente camino: CAE, tímpano, cadena de huesecillos, ventana oval y al final llegar a la cóclea. Por el contrario la otoemisión debe realizar el camino contrario hasta que vibra la membrana timpánica. Este recorrido provoca, en situación ideal del oído medio, la disipación de energía cuantificable en 15 dB SPL, aproximadamente. Por ello, cuando la conducción en el oído medio está alterada, provoca modificaciones en el registro, llegando incluso a impedirlo cuando existe ocupación del oído medio.

### **1.1.3 OÍDO INTERNO**

El oído interno o laberinto está formado por una serie de cavidades óseas (laberinto óseo o cápsula ótica) que contienen unas estructuras tubulares que forman el laberinto membranoso, dentro de la pirámide del hueso temporal. Se distinguen dos partes:

- Laberinto posterior: compuesto por el vestíbulo, canales semicirculares y acueducto vestibular, donde se encuentran los receptores vestibulares del sistema del equilibrio.
- Laberinto anterior: formado por la cóclea o caracol y el acueducto coclear, donde se encuentran los receptores auditivos.

La cóclea ósea tiene forma de tubo arrollado sobre un eje denominado modiolo. La base del modiolo o foseta coclear está perforada por pequeños orificios a través de los que salen las fibras del nervio estato-acústico hacia el cerebro. El canal espiral es una

formación tubular arrollada, formando 2,5 vueltas de espira alrededor del modiolo. La primera espira se denomina basal, la segunda apical y la espira incompleta se denomina ápex.

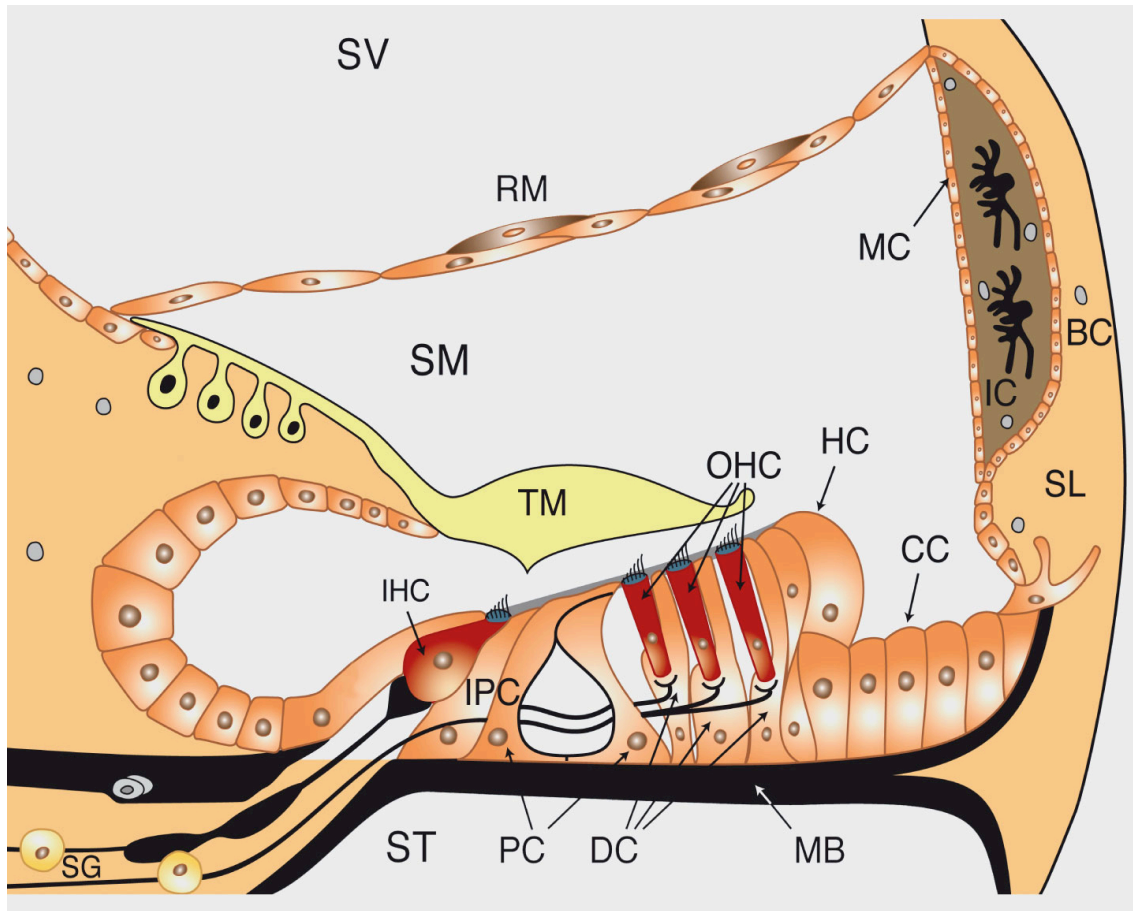
Dentro de la luz del caracol se encuentra una lámina ósea adosada al modiolo que recorre todo el caracol desde la base al ápex pero que no alcanza la pared lateral, denominada lámina espiral. El espacio entre el borde libre de la lámina espiral y la pared lateral está ocupado por la cóclea membranosa, por lo que la cóclea está tabicada en tres pisos: la rampa superior o vestibular, la rampa media o coclear y la rampa inferior o timpánica. La rampa timpánica y vestibular se unen en el ápex de la cóclea a través de un orificio denominado helicotrema. Aunque la membrana basilar es más ancha en la base que en el ápex, la lámina espiral es más ancha en el ápex, lo que le confiere propiedades específicas muy importantes en la mecánica pasiva del órgano de Corti

El caracol membranoso es una estructura tubular situada dentro del laberinto óseo. Tiene una disposición triangular al corte y se distinguen tres paredes: membrana basilar, membrana de Reissner y la estría vascular. La pared inferior (membrana basilar), parte de la lámina espiral como una prolongación y se inserta en la cresta basilar del ligamento espiral. La pared superior es la membrana de Reissner y separa el canal coclear del vestibular. Esta separación es muy importante ya que los líquidos a uno y otro lado de la membrana son diferentes: endolinfa en el canal coclear y perilinfa en la rampa vestibular. La pared externa la forman el ligamento espiral y la estría vascular, que es la encargada de la secreción endolinfática. La estría vascular genera un potencial positivo continuo de la endolinfa con respecto a la perilinfa (gracias a la salida de potasio a la endolinfa) y posibilita el mecanismo de acción de los receptores.

La comunicación de la perilinfa con el espacio subaracnoideo se produce a través del acueducto coclear. La comunicación con el oído medio se establece a través de la ventana oval (donde se articula el estribo) con la rampa vestibular y la ventana redonda con la rampa timpánica.

El órgano de Corti es un epitelio especializado en la transducción mecánico-eléctrica situado sobre la membrana basilar. Está dividido en una parte interna y una parte

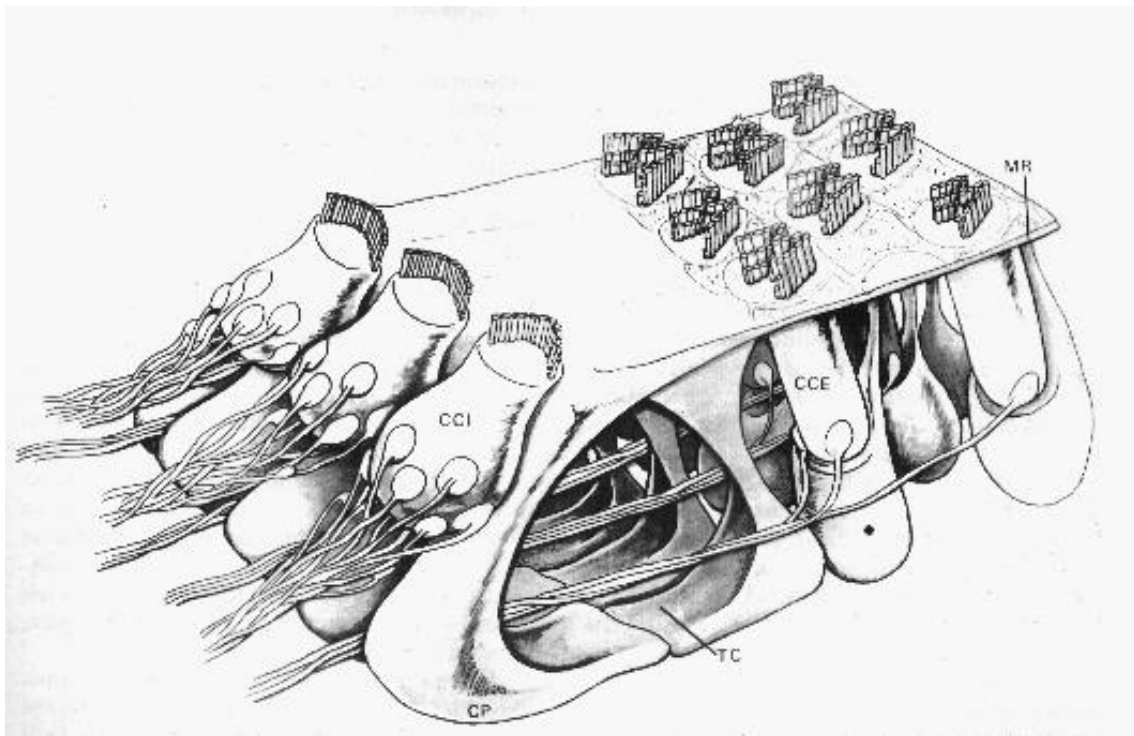
externa por los pilares de Corti, dos hileras de células separadas en la base y unidas en la parte superior que forman un conducto triangular denominado túnel de Corti que contiene corticolinfa.



**Figura 1: Esquema de la cóclea: SM: escala media, SV: escala vestibular, ST: escala timpánica, RM: membranas de Reissner, MB: membrana basilar, OHC: células ciliadas externas, IHC: células ciliadas internas, IPC: células de pilar interno, PC: células de los pilares, DC: células de Deiters, HC: células de Hansen, TM: membrana tectórea, SL: ligamento espiral, IC: estría vascular, SG: ganglio espiral o auditivo. Modificado de Sanchez Calderón et al. 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810322/pdf/pone.0008699.pdf>)**

El órgano de Corti alberga las células ciliadas, colocadas específicamente en una situación mediante células de soporte. Las células ciliadas se sitúan a ambos lados del túnel de Corti, distinguiéndose tres hileras externas al túnel de Corti (células ciliadas externas, CCE) y una hilera interna al túnel de Corti (Células ciliadas internas, CCI). Además de estas células, en el órgano de Corti encontramos también células de soporte con función de aporte metabólico (células de Deiters). En el órgano de Corti los espacios entre las células están muy aumentados con respecto a otros órganos (100 nm frente a 20 nm), gracias a los espacios de Nuel, lo que permite el movimiento de las CCE.

La lámina reticular está formada por el extremo apical de las células ciliadas y por unas expansiones de las células de Deiters. Por fuera de las células de Deiters se disponen las células de Hensen de morfología cilíndrica. El receptor auditivo a su vez está cubierto por la membrana tectórea, de naturaleza acelular, glicoproteica, que está insertada por su lado interno en el limbo espiral y en el externo en las CCE y en las células de Hensen.



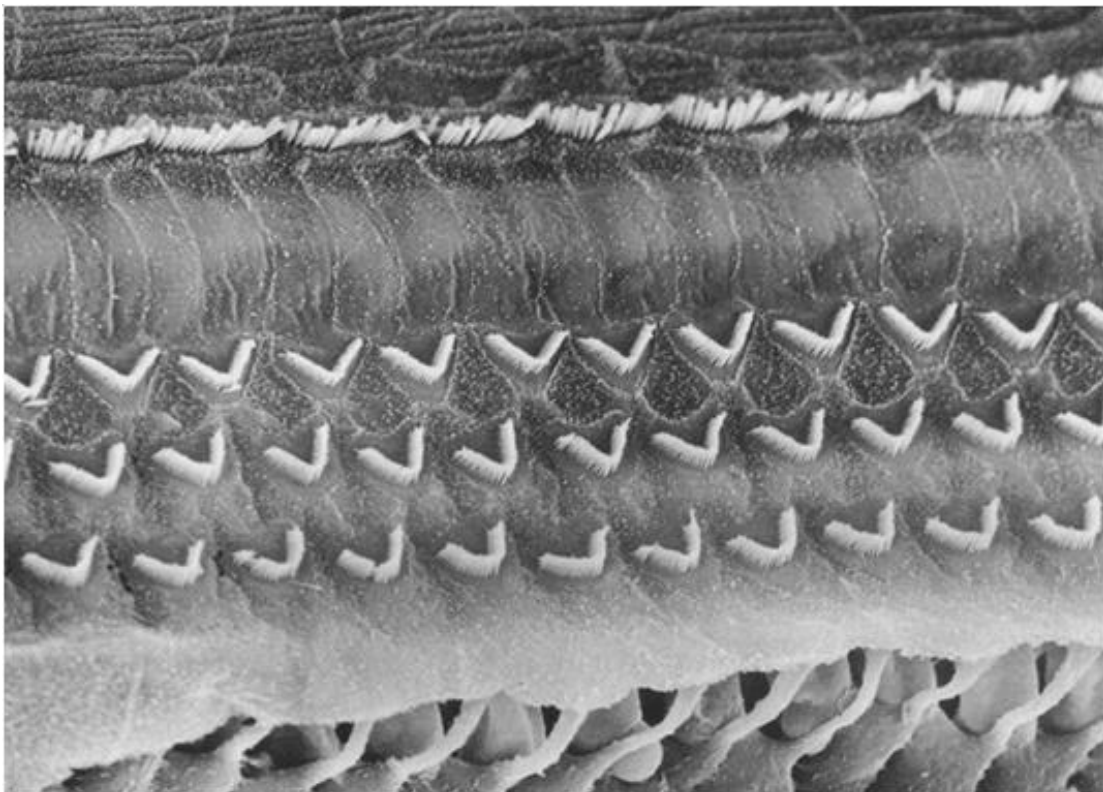
**Figura 2: Esquema tridimensional del órgano de Corti. La membrana tectórea se ha retirado para observar los cilios de las células ciliadas y la membrana reticular. Las células de Deiters sostienen a las células ciliadas externas y mediante prolongaciones falángicas alcanzan la superficie reticular. CCI: Célula ciliada interna. CCE: Célula ciliada externa. CP: Células de los pilares. TC: Túnel de Corti. MR: Membrana reticular. (Tomado de Croveto de la Torre. Audiología diagnóstica. Servicio editorial Universidad País Vasco, 1995: 34)**

Las diferencias entre las células ciliadas internas y externas no son sólo de posición sino que presentan estructura, implantación de los estereocilios e inervación diferentes. Las células ciliadas internas son los verdaderos receptores sensoriales, encargadas de la transducción mecánico-bioeléctrica de las vibraciones sonoras, mientras que las células ciliadas externas tienen una función adyuvante.

### 1.1.1.1. Células ciliadas internas

El ser humano tiene aproximadamente 3500 CCI dispuestas en una hilera a lo largo del órgano de Corti, apoyadas en la cara medial del pilar interno. Son piriformes y en la parte superior presentan una estructura sobre la que se insertan los cilios formando 3 o 4 hileras de talla decreciente, donde solo los estereocilios más altos contactan con la membrana tectórea.

Los estereocilios están unidos entre sí por dos tipos de uniones: unas laterales cuya función es únicamente transmitir el movimiento de unos cilios a otros y otro mecanismo de unión del ápex de los cilios cortos que se une lateralmente al cilio adyacente de longitud mayor. Esta unión tiene importancia en el funcionamiento de la célula pues provoca la apertura de canales iónicos.



**Figura 3:** imagen de microscopía electrónica mostrando la organización del órgano de Corti. Fila superior: células ciliadas internas. Filas inferiores: células ciliadas externas

En el polo basal se establecen gran cantidad de sinapsis con las dendritas de las neuronas tipo I del sistema aferente, de forma que cada neurona tipo I establece sinapsis

con 1 a 3 CCI mientras que cada CCI recibirá de 10 a 20 dendritas de la fibras tipo I (patrón divergente). (1, 2). Las dendritas de estas neuronas establecen sinapsis con los axones no mielinizados del sistema eferente lateral del núcleo olivar superior. Cada fibra de este sistema contacta con varias dendritas aunque cada dendrita solo contacta con un axón.

En las células ciliadas internas se produce la transducción de la misma manera que en otros sistemas sensoriales:

- Transducción mecano-eléctrica : con el movimiento de las membranas, al estar fijo el cilio de mayor tamaño en la membrana tectórea, se produce un desplazamiento lateral de este, que provoca la apertura de un canal en la union apical de los cilios. La apertura del canal supone una despolarización por la entrada de potasio. Llegado a cierto umbral, se abren los canales de calcio con lo que se eleva la concentración de calcio intracelular que activa los canales de potasio sensibles al calcio, con lo que se produce la salida del potasio y el restablecimiento de los valores iniciales con la salida del calcio..
- Generación de un potencial de receptor: el movimiento del calcio y el potasio provocan la despolarización de la membrana
- Liberación de neurotransmisores: glutamato
- Excitación de las fibras post-sinápticas

#### 1.1.1.2. Células ciliadas externas

Las células ciliadas externas están situadas en tres filas externamente al túnel de Corti, con un número aproximado de 14.000. Son células alargadas y cilíndricas, con núcleo basal y de un tamaño similar a las células ciliadas internas en la base de la coclear pero que crecen hasta ser del doble de tamaño en el ápex. Cada CCE está envuelta en su base por una célula de Deiters y no tiene uniones laterales, estando la mayor parte de la célula rodeada por líquido lo que le permite cambios de tamaño y diámetro.

Los estereocilios están ordenados en hileras en forma de U y graduadas en altura, estando las hileras más alargadas firmemente unidas a la membrana tectórea. Dentro de los estereocilios se ha encontrado un retículo endoplasmático profuso, y varias

proteínas con propiedades de cambio de forma por estimulación eléctrica: miosina I y calmodulina en los estereocilios y, sobre todo, prestina en las paredes laterales. Esta configuración (firme fijación a membrana tectórea y a la base y contractilidad) permiten su función contráctil.

Se han descrito dos movimientos contráctiles en la células ciliadas externas:

- Las contracciones rápidas están producidas por un estímulo eléctrico, supone un cambio de longitud de 1 o 2 micras, tienen una frecuencia entre 8.000 y 30.000 Hz. Se ha propuesto un mecanismo de electro-ósmosis que no consume ATP, mediado por la prestina, teniendo como fuente de energía la diferencia de voltaje entre la endolinfa y el líquido intracelular. Se consideran estas contracciones la base de los mecanismos cocleares activos, implicados en el refinamiento de la selectividad frecuencial y la amplificación de estímulos de baja intensidad y, por ende, de las otoemisiones acústicas.
- Las contracciones lentas se producen por un estímulo químico, suponen un cambio de longitud mayor (7 micras) y se presentan con una frecuencia de 30 contracciones por segundo. La contracción está provocada la activación de proteínas intracelulares actina/miosina para lo cual se requiere energía en forma de ATP. Estas contracciones lentas están mediadas por el sistema eferente medial y pueden estar implicadas en el mantenimiento del tono mecánico basal del sistema y el bloqueo del movimiento de la membrana tectórea como mecanismo de adaptación al ruido o de protección frente a la sobreestimulación.

## 1.2. FISIOLÓGÍA DE LA COCLEA

La percepción natural del sonido se realiza a través del oído externo, oído medio y oído interno. El oído externo, compuesto por pabellón auricular y conducto auditivo externo, recoge y amplifica los sonidos y los dirige hacia el tímpano, donde se transforma la energía sonora en mecánica, mediante la vibración de la membrana.

Esta vibración llega al oído medio, donde se produce el movimiento de los huesecillos (martillo, yunque y estribo). Estos huesecillos se encargan de amplificar la presión recibida mediante mecanismos de palanca y por la diferente superficie de la membrana timpánica y de la ventana oval (20:1), y dirigirla al oído interno donde se transforma en ondas de presión sonora. La diferencia de impedancia entre el aire y el líquido del oído interno es superada gracias al oído medio.

La onda de presión viaja por la rampa vestibular (RV), que vibra al unísono con la rampa media dado que membrana vestibular de Reissner es tan sutil y se desplaza tan fácilmente que no dificulta el paso de la onda sonora y provoca el movimiento de la membrana coclear y por ende el de las células ciliadas internas (CCI). La deflexión de los estereocilios genera un impulso eléctrico que se transmite al cerebro a través del nervio coclear. Las células ciliadas externas (CCE) se comportan como amplificadores del movimiento de la membrana coclear, mediante su propia contracción activa, y su acción se restringe a la región de la cóclea correspondiente a la frecuencia del estímulo acústico.

Por lo tanto concurren en la cóclea dos sistemas: un sistema pasivo, en el que el movimiento generado por la vibración de la membrana oval (MO) provoca la estimulación de las CCI y un sistema activo, en el que son la CCE las que generan o incrementan el movimiento de la membrana coclear, muy importante cuando el estímulo es de baja intensidad.



### 1.2.1. SISTEMA COCLEAR PASIVO

Békésy fue el primero en demostrar el desplazamiento del líquido en la cóclea y a partir de ahí, el concepto de onda viajera coclear (“*cochlear travelling wave*”)(3). Como respuesta al movimiento del estribo sobre la ventana oval, se induce un gradiente de presión a través de la escala vestibular. Como resultado de la diferencia de presiones entre las escalas, la membrana basilar y el órgano de Corti se desplazan y vibran con la misma frecuencia que el movimiento del estribo.

La amplitud y el retardo de fase del desplazamiento de la membrana basilar no es uniforme a lo largo de la longitud de ésta. La amplitud se incrementa gradualmente hasta un máximo que se alcanza en una específica localización de la cóclea. Tras este máximo, la amplitud disminuye rápidamente. El punto en el que el desplazamiento de la membrana basilar es mayor depende de la frecuencia de vibración del estribo. En los sonidos agudos (de alta frecuencia), el movimiento ondulatorio se agota enseguida, ocurriendo el máximo desplazamiento en un punto próximo a la ventana oval; en los sonidos graves (de baja frecuencia) la onda viaja más y su amplitud máxima se sitúa en un punto próximo al ápex, cerca del helicotrema. A partir de estas observaciones se describieron mapas cocleares por frecuencias o tonotópicos (4).

La organización tonotópica del órgano de Corti es consecuencia directa de su diferente impedancia. Comparado con el ápex, la base de la membrana basilar es relativamente gruesa y estrecha, aumentando en anchura y haciéndose más delgada según nos alejamos de la ventana oval. Con ello, se mantiene la misma masa pero se aumenta en “*compliance*”, con lo que cada punto de la membrana tiene una única frecuencia de resonancia.

La onda viajera descrita por Békésy tenían característicamente una respuesta muy amortiguada, de forma que el pico de la onda era relativamente ancho y poco localizado. Estos datos no estaban de acuerdo con los obtenidos en los estudios sobre la capacidad de discriminación tonal, en los que se demuestra una gran exactitud en la diferenciación de tonos (5). Desde entonces se ha demostrado que, aunque los datos obtenidos por Békésy eran exactos, no son representativos de la onda inducida por

sonidos de baja intensidad en cócleas vivas. Sus datos se habían obtenido en cócleas muertas o en malas condiciones usando tonos a 130 dB SPL.

### **1.2.2. EL AMPLIFICADOR COCLEAR**

La onda viajera en la cóclea sana es conformada, ayudada en su definición, por la acción de un mecanismo activo. Esta capacidad coclear había sido predicha por Gold en 1948, cuando determinó que para alcanzar el nivel de discriminación subjetivo que posee el oído humano es necesario un elevado valor “Q” de resonancia de la membrana basilar, para lo cual sería necesario la existencia de algún proceso activo que anulara la amortiguación de la membrana, con la producción de emisiones sonoras, como producto lateral de este hecho(6). Sin embargo, esta teoría fue desechada y cayó en el olvido.

Kemp, años más tarde encontró la evidencia de que la cóclea, además de recibir y analizar los sonidos, es capaz de producir energía acústica de forma activa (7, 8). Esta capacidad demostrada por Kemp, fue definida y establecida posteriormente por Davis (9) acuñando el término “amplificador coclear” para referirse al mecanismo a través del cual se superan las fuerzas que amortiguan el pico de la onda. Actualmente es un hecho contrastado que el desplazamiento del órgano de Corti, y por ende, la desviación de los estereocilios de las células ciliadas internas, son fruto de dos mecanismos cocleares, uno activo y otro pasivo.

Las células ciliadas externas son las estructuras que se asocian a este mecanismo activo. Su pérdida se asocia con disminución de la sensibilidad auditiva y de la discriminación de frecuencias. El mecanismo se basa en la capacidad contráctil de la célula mediada por la presencia de una proteína denominada prestina (10). Mediante dicha proteína, la despolarización de la célula provoca el acortamiento de las fibras y, como consecuencia, el acortamiento de la célula. La hiperpolarización, por el contrario, provoca un alargamiento de la célula. Dado que la célula está situada entre células de soporte en la membrana basilar y sus cilios están anclados en la membrana tectórea, la contracción y relajación de la célula modifica la dinámica del movimiento del órgano de Corti, provocando una mayor o menor deflexión de los cilios de las células ciliadas internas.

Se ha demostrado que las fuerzas generadas mediante este mecanismo son suficientes para superar las fuerzas amortiguadoras de los fluidos cocleares.

El amplificador coclear actúa mediante un sistema de retroalimentación en el que su desplazamiento activa la contracción de la célula ciliada externa: se retroalimenta a sí mismo. De esta forma, el desplazamiento de los estereocilios de las células ciliadas externas, debido al movimiento de la membrana basilar, induce un flujo de corriente dentro de la célula ciliada, que provoca una diferencia de potencial en la membrana baso-lateral causando la activación o inhibición de la prestina y así, el acortamiento o elongación de la célula. Dependiendo de la localización de las células a lo largo de la membrana basilar, el estímulo del movimiento provocado por la onda viajera, provocará el estiramiento de las células en la zona central y su acortamiento en las zonas limítrofes, con lo cual se reduce la zona de cóclea estimulada, aumentando la capacidad de discriminación frecuencial.

La corriente generada a través de la deflexión de los cilios no presenta una respuesta lineal, tendiendo a la saturación. Por este motivo, el potencial y la consecuente fuerza provocadas por la corriente son también no-lineales y se saturan con niveles altos de estimulación (11). En resumen, según el nivel de estimulación es mayor, la ganancia que produce el amplificador coclear disminuye.

### **1.2.3. MECÁNICA COCLEAR ACTIVA**

En la cóclea sana, el desplazamiento del órgano de Corti se amplifica en 50-80 dB en estímulos de baja intensidad (12). La ganancia que se obtiene del amplificador coclear permite la audición de sonidos muy suaves aunque se restringe a una estrecha región en la localización de la frecuencia de estimulación. El afinamiento que se consigue de esta manera se reproduce a nivel de las neuronas receptoras y es el origen de la discriminación frecuencial.

Dado que el comportamiento de la cóclea no es lineal, se producen otros comportamientos no lineales mediados por el amplificador coclear, como la supresión bitonal o la generación de distorsión (12). La no linealidad de la cóclea es mas

pronunciada en la localización de la frecuencia de estimulación, donde la contribución del amplificador coclear es mayor. En esta zona se produce una respuesta casi lineal cuando los niveles de estimulación son menores de 40dB SPL (13). Según los niveles de estimulación crecen por encima de 40 dB, la compresión se hace más pronunciada con índices de crecimiento entre 0,1 y 0,3 dB/dB.

Sin embargo, la compresión se reduce si observamos localizaciones espaciales basales a la zona de estimulación, siendo el comportamiento lineal tan solo una octava basal a dicha zona. Según la intensidad del estímulo crece, las fuerzas generadas por las células ciliadas externas son insuficientes para superar la pérdida de energía asociada con la aproximación de la onda viajera a su lugar de resonancia. Como resultado de ello, el pico de la onda viajera cae rápidamente en regiones exactamente debajo del lugar de resonancia.

En resumen, el movimiento de las células ciliadas provocado por el sonido es la suma de mecanismos activos y pasivos. Los mecanismos activos se atribuyen al amplificador coclear (células ciliadas externas) y son la causa del comportamiento no lineal de la cóclea. Este comportamiento beneficia la audición y permite la detección de sonidos muy suaves, la discriminación de sonidos similares y la percepción de sonidos a lo largo de un amplio rango de niveles. Aunque este mecanismo activo no es directamente observable en la cóclea viva, un subproducto de este mecanismo activo, las otoemisiones acústicas, nos sirven para obtener una visión del funcionamiento interno de la cóclea.

#### **1.2.4. SISTEMA EFERENTE OLIVOCOCLEAR**

El sistema eferente olivococlear fue descubierto en 1946 por Rasmussen. Forma una vía neural que une la oliva superior en el tronco cerebral con la cóclea, principalmente contralateralmente (haz medial), aunque también de forma ipsilateral (haz lateral). El haz lateral se compone de fibras amielínicas que hacen sinapsis con las dendritas de las neuronas aferentes cerca de la unión de éstas con las células ciliadas internas de la cóclea ipsilateral. El haz medial consiste en fibras mielinizadas que hacen sinapsis con los cuerpos celulares de las células ciliadas externas de la cóclea contralateral (principalmente). Desde su descubrimiento, se han realizado una extensa serie de

experimentos, inicialmente en animales, utilizando estímulos eléctricos y posteriormente en humanos utilizando estímulos acústicos no invasivos con el fin de estimular el paquete olivococlear (14).

De los dos haces principales que forman el sistema eferente olivococlear, medial y lateral, sólo la función del haz medial esta explicada. El haz olivococlear medial parece desempeñar una función accesoria en la audición, realizando un papel de retroalimentación negativo importante, un efecto supresor a través de la modulación de la actividad de las células ciliadas externas.

A través de este mecanismo el sistema olivococlear medial protege el sistema auditivo de la sobre-estimulación acústica; sirve como control automático de ganancia para extender el rango dinámico de la audición; mantiene la posición estática óptima de la membrana basilar para la transducción; tiene efectos antienmascaramiento, lo que proporciona una mejor discriminación del habla en un ambiente ruidoso; media la atención selectiva, permitiendo al procesador central suprimir la entrada auditiva cuando centra su atención en un estímulo visual y contribuye al desarrollo de la selectividad por frecuencias.

### **1.3. OTOEMISIONES ACÚSTICAS**

Kemp demostró en 1978 que la cóclea generaba un sonido (“eco”) cuando se presentaba al oído un estímulo sonoro (7). En su trabajo original, Kemp encontró que la presión en el conducto auditivo externo sufría un leve pico milisegundos después de la finalización del estímulo. Este aumento de presión no aparecía en oídos con patología de oído medio. La hipótesis de Kemp era que este eco u otoemisión acústica (OEA) era un subproducto del mecanismo activo coclear descrito por Gold años antes (15) y, además, podría ser una herramienta de estudio de los mecanismos intrínsecos del oído interno.

Posteriormente, descubrió la existencia de OEAs recogidas en el conducto auditivo externo en ausencia de estimulación externa (espontáneas) siendo reforzando la prueba de la existencia de la actividad coclear (Kemp 1979).

Desde este descubrimiento realizado por Kemp inicialmente y Wilson posteriormente (16), las OEA han provocado un enorme interés científico. La importancia de este descubrimiento radica en que a través del estudio de las OEA disponemos de un método de evaluación objetivo del sistema de retroalimentación de la mecánica coclear por el que las CCE y las fibras del sistema son responsables de las curvas de sintonía y de discriminación frecuencial asociadas a la audición normal (17). Los oídos sanos emplean las contracciones activas de las CCE para intensificar la sensibilidad a un sonido, generándose en este proceso una energía sonora retrógrada que se transmite hacia el oído externo.

#### **1.3.1. CLASIFICACIÓN DE LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS**

La definición de OEA como todo sonido generado en la cóclea que puede ser registrado en el CAE, agrupa varios fenómenos acústicos que pueden ser clasificados según el estímulo que los origina.

#### 1.3.1.1. Otoemisiones acústicas espontáneas (Spontaneous OtoAcoustic Emission: SAOE)

Son sonidos de frecuencia pura emitidos por la cóclea en ausencia de estimulación acústica externa. Aparecen como una señal de banda estrecha con uno o varios picos frecuenciales entre 0.5 y 6.0 kHz, aunque más frecuentemente entre 1.0 y 2.0 kHz. Su existencia implica normoacusia en frecuencias próximas a la SOAE ya que es necesaria una cóclea indemne para su génesis. Las otoemisiones acústicas espontáneas se encuentran en el 30 a 50% de los oídos sanos (18, 19). Estas diferencias de prevalencia entre los estudios se deben a la distinta sensibilidad de los equipos. Las SOAE pueden originarse por inestabilidad en el mecanismo de retroalimentación o por la creación de ondas dentro de la cavidad coclear.

En neonatos, la prevalencia es mayor que en adultos. Según Qi se detectaron SOAE en el 57% de los recién nacidos sanos a término estudiados, siendo más frecuentes en mujeres que en hombres y en oídos derechos que izquierdos (20)

#### 1.3.1.2. Otoemisiones acústicas provocadas (Evoked OtoAcoustic Emission: EOAE)

Las Otoemisiones acústicas provocadas pueden ser obtenidas tanto por estímulos eléctricos (21) como acústicos. Las OEA provocadas por estímulo acústico se han clasificado tradicionalmente de acuerdo con las características del estímulo utilizado, aunque se pueden obtener emisiones acústicas de la cóclea con cualquier estímulo sonoro.

##### 1.3.1.2.1. Otoemisiones acústicas provocadas por estímulos transitorios (Transient Evoked OtoAcoustic Emission: TEOAE)

Son otoemisiones evocadas a partir de un estímulo sonoro de corta duración. Este estímulo puede ser un impulso acústico (clic), o un tono “burst”.

##### 1.3.1.2.2. Otoemisiones acústicas provocadas por estímulos continuos

Se obtienen a partir de la estimulación del oído mediante estímulos sonoros sinusoidales de larga duración.

SFOAE (Sincronized Frequency OtoAcoustic Emission) cuando el estímulo es un tono puro.

DPOAE (Distorsion Product OtoAcoustic Emission): cuando el estímulo son dos tonos puros de distinta frecuencia que se presentan de forma simultánea. La frecuencia donde aparece la otoemisión puede ser calculada a partir de las frecuencias de los tonos.

### **1.3.2. OTOEMISIONES ACÚSTICAS TRANSITORIAS (TEOAE)**

Las TEOAE son el primer tipo de otoemisión registrada por Kemp y el que presenta una aplicación clínica importante. Para lograr la respuesta se estimula la cóclea con sonidos de corta duración, siendo los más usados el clic y el tono “burst”.

- El clic es un sonido electromecánico de banda ancha en el que todas las frecuencias incluidas tienen la misma amplitud. Es el más utilizado.
- Los tonos “burst” estimulan la cóclea en un punto determinado y a mayor intensidad. No se suele utilizar clínicamente dado que la prueba tiene mayor duración y se ha demostrado que no hay ventajas en frecuencias altas (22)

La TEOAE es una respuesta multifrecuencial compuesta por varias emisiones con distinta latencia, amplitud, duración y umbral. Se puede medir como presión sonora resultante en dB SPL o en intensidades espectrales. El análisis espectral muestra que una TEOAE esta formada por una serie de picos de banda estrecha, lo que sugiere que la otoemisión es una suma de OEA cuyas frecuencias se corresponden con las localizaciones de unos generadores fijos repartidos por la membrana basilar. En estas localizaciones se emitirían sonidos de banda estrecha y el número de picos varía de 1 a 7, con una media de 3, situándose la frecuencia dominante alrededor de 1 kHz.

La intensidad del estímulo guarda relación con la forma de la onda y con las distintas frecuencias en que estas aparecen. La respuesta coclear es lineal hasta cierta intensidad a partir del cual se produce un comportamiento no lineal por saturación.



La cuantificación de la respuesta en forma de amplitud de la TEOAE depende de una gran cantidad de parámetros como la intensidad, el tipo y la frecuencia del estímulo empleado, la función de transferencia del oído medio, las características del análisis espectral de la TEOAE y la técnica de registro empleada, todo lo cual hace muy difícil la determinación de unos valores normales que nos permitan la aplicación clínica.

El umbral de detección de las TEOAE es inferior al umbral psicoacústico, hecho muy importante para definir el origen preneuronal de las otoemisiones (16). En general se considera que las TEOAE no pueden predecir el umbral auditivo, dado que en la audición están implicadas más partes del sistema auditivo, aunque en ausencia de patología retrocolear, al aparición de otoemisiones supone un umbral a partir de 35-40 dB.

La aparición de la otoemisión se produce con una latencia determinada respecto al estímulo que provoca su aparición, dependiendo esta latencia de la frecuencia de la emisión, esto es, del lugar de la cóclea donde se genera la respuesta: la latencia en frecuencias graves es mayor que en frecuencias agudas (23). En general la latencia está compuesta por la suma de los tiempos de estimulación, respuesta y viaje de la otoemisión hasta el CAE desde la cóclea. Esta última parte de la latencia explica el hecho de que ésta sea mayor que la latencia de la electrococleografía (24). El estudio de las latencias está muy dificultado por el encabalgamiento entre la señal de la otoemisión y el propio estímulo.

La duración de la TEOAE es variable, por lo que se ha clasificado en de corta duración (menos de 20 ms) y de larga duración (más de 20 ms): Aunque se ha descrito un relación entre la presencia de otoemisiones acústicas espontáneas y las TEOAE de corta duración, esta clasificación no tiene valor clínico pues está en relación al estímulo utilizado y es difícil de distinguir el inicio de la otoemisión de la cola del estímulo (18).

Las TEOAE son estables en el tiempo, permitiendo la monitorización de la audición a lo largo del tiempo. Por otra parte, el estímulo se presenta por vía aérea, aunque se han realizado trabajos en los que se realiza estímulo vía ósea y se recogen las otoemisiones bilateralmente (25). Las TEOAE difieren en su prevalencia y características a lo largo

de la vida, siendo más prevalentes y de mayor intensidad en recién nacidos (26), disminuyendo ambos parámetros en edad escolar (27) y en edad adulta (28).

#### 1.3.2.1. Otoemisiones acústicas provocadas y sistema eferente olivococlear medial

Las fibras nerviosas del sistema eferente olivococlear medial hacen sinapsis con las células ciliadas externas y, por lo tanto, tiene un impacto funcional sobre las otoemisiones. La supresión resultante de la amplitud de respuesta de las otoemisiones acústicas, ha sido ampliamente estudiado utilizando otoemisiones acústicas transitorias (TEOAE).

La supresión eferente de TEOAE se caracteriza como una reducción en la amplitud de emisión y/o un cambio de tiempo o un desplazamientos de fase en los picos de la otoemisión. La supresión se puede provocar con la aplicación de un estímulo auditivo (ruido de banda ancha o cualquier otro estímulo de sonido) en el oído contralateral (supresión contralateral) o en el mismo oído (supresión ipsilateral) o ambos oídos (supresión bilateral). La supresión contralateral es el efecto más débil de todos, pero debido a su relativa simplicidad se ha aplicado en los estudios con neonatos.

#### 1.3.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS TEOAE EN EL RECIÉN NACIDO

En recién nacidos con audición normal, las TEOAE presentan una incidencia de aparición entre el 96 y el 99% (29-33). Su espectro frecuencial se extiende uniformemente entre 1000 y 5000 Hz, sin desaparición de la otoemisión en determinadas frecuencias, identificando más picos frecuenciales que en adultos (34). El pico de energía máxima está desplazado hacia frecuencias agudas (35). Este desplazamiento puede ser debido a que la resonancia del oído medio de los recién nacidos está en frecuencias más agudas que en niños mayores o adultos.

La amplitud de respuesta observada es mayor que en adultos (hasta 10 dB). Esta amplitud crece los primeros días de vida, siendo de 16 dB de media a las primeras 24

horas, 20 dB a las 48 horas y 22 dB a las 72 horas: a partir de ese momento permanece estable (36). El aumento de los TEOAE durante el primer mes de vida es dependiente de la frecuencia, de forma que los mayores incrementos aparecen en frecuencias altas (26).

Este hecho se ha relacionado con las características del CAE del recién nacido (volumen pequeño, frecuencia de resonancia entre 400 y 4500 Hz) que permite un mejor registro y con las características de la cóclea (ausencia de maduración del sistema eferente (37), ausencia de daño por ruido).

También ha sido demostrado en neonatos pretérmino, donde las amplitudes crecen 10 dB entre la semana 31 y la 42, alcanzando el máximo en la semana 47 de edad gestacional (38). En otro estudio, se encontró que las respuestas de bebés de muy bajo peso se acercaron a las amplitudes de los recién nacidos sanos entre las semanas 37 y 66 (39). Sin embargo, en un estudio de la Universidad de Atenas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los recién nacidos pretérmino y a término (40)

El umbral de detección en el neonato se sitúa entre 10 y 14 dB, aunque estos valores podrían disminuir a 0 dB si se realiza la prueba en un espacio insonorizado, siendo menor que el umbral de detección de la onda V en los potenciales evocados auditivos de tronco-encéfalo.

Se han descrito en algunos estudios diferencias en las TEOAE registradas en neonatos dependiendo del sexo. Los valores de amplitud total de la respuesta (1,3 dB SPL) y, específicamente, de la respuesta en las frecuencias entre 1600 y 4000 Hz, eran significativamente mayores en mujeres que en hombres (41). Este hecho se ha relacionado con la diferencia de tamaño de la cóclea femenina con respecto a la masculina, siendo la primera un 13 % más pequeña que la segunda, teniendo éstas un tiempo de respuesta más rápido que lleva a una mayor sincronización de la respuesta, visible también en la onda V de los potenciales evocados de latencia corta (42). En aquellos estudios en los que no se han encontrado diferencias, el número de niños incluidos en el estudio era muy bajo (43).

También se han descrito diferencias entre el oído derecho y el oído izquierdo, encontrando mayores amplitudes en el oído derecho sobre el oído izquierdo (entre 1,1 y 1,3 dB SPL), sobre todo en frecuencias medias (2400 Hz) (40, 41). Este hecho se ha relacionado con una leve diferencia en la admitancia estática entre ambos oídos al nacer, aunque éste hecho no explica completamente las diferencias entre ambos oídos (44).

#### **1.3.4. USOS CLÍNICOS DE LAS TEOAE**

Las otoemisiones acústicas suponen un sistema extraordinario para comprender y experimentar sobre los procesos involucrados en la audición, específicamente los relacionados con los mecanismos cocleares activos y la vía eferente olivococlear, permitiendo el estudio en vivo de cómo diversos factores pueden influir en estos sistemas.

Desde el punto de vista clínico, el uso fundamental ha sido su implementación en los programas de cribado auditivo neonatal, ya que suponen una prueba objetiva, sencilla, rápida, atraumática y reproducible de la función del oído interno aplicable en recién nacidos (45, 46). El cribado auditivo se basa en la premisa de que el tratamiento precoz de la hipoacusia mejora las capacidades comunicativas de los niños que nacen con hipoacusia, debido a que la ausencia de estímulo auditivo durante los tres primeros años de vida provoca alteraciones irreversibles en la conformación de la vía auditiva y córtex auditivo (47).

Antes del descubrimiento de las otoemisiones acústicas y el desarrollo de un equipo para uso clínico, la detección de la hipoacusia en recién nacidos se realizaba mediante pruebas objetivas costosas que tenían que ser interpretadas por personal especializado (potenciales evocados de tronco cerebral) o pruebas subjetivas con baja especificidad y sensibilidad (audiometría de observación de la conducta). Por este motivo, no era posible establecer un programa de cribado auditivo para todos los recién nacidos, sino que las pruebas de cribado se realizaban sólo a aquellos recién nacidos que tenían algún factor de riesgo para padecer hipoacusia (48). El grupo de niños cribado se reducía al 1-

3% de los recién nacidos, pero se perdían del diagnóstico precoz el 50% de los niños con hipoacusia.

La aplicación de la otoemisiones acústicas permitió el desarrollo de programas de cribado más eficientes, inicialmente mediante la inclusión de la prueba en los programas de alto riesgo, pero finalmente, con la aplicación del test a todos los recién nacidos (49).

Desde el inicio se tuvieron en cuenta las limitaciones de la técnica para la detección de la hipoacusia neonatal: en los recién nacidos con hipoacusia retrococlear es posible registrar otoemisiones acústicas normales, perdiéndose de esta manera hasta un 20% de los niños con hipoacusia (50). Este problema, unido a la aparición de test automatizados y rápidos para la detección de potenciales evocados (51), ha provocado un cambio continuo de test de cribado en los programas poblacionales del uso de otoemisiones a potenciales evocados automatizados (A-ABR).

Sin embargo las TAOAE siguen usándose en programas de cribado auditivo neonatal, con las prevenciones necesarias para evitar falsos negativos por hipoacusias retrococleares. De esta manera, se ha publicado su uso exclusivo en programas universales (52) aunque también en programas combinado con A-ABR (53), sobre todo en países menos desarrollados (54-56), y cuando éste se realiza en áreas deprimidas o rurales (57).

En pacientes diagnosticados de Hidrops Endolinfático, inicialmente no existen diferencias en los registros de las TEOAE de los ya referidos anteriormente, estando la incidencia de aparición de las TEOAE en relación con los umbrales audiométricos, pero también se ha evidenciado que tras la realización del Test de Glicerol, se produce una reducción del umbral de detección de la TEOAE o una reaparición de éstas en los pacientes en los que el test audiométrico ha dado positivo (58).

También se alteran con la administración de ototóxicos, dado que estos fármacos producen lesión coclear, específicamente en las células ciliadas externas, aunque las alteraciones se inician en la espira basal, y sólo posteriormente afectan a las regiones de la coclear que estimula el clic usado por la otoemisiones acústicas.

En la exposición a ruidos, se puede utilizar las TEOAE para monitorización, control y cribado precoz de la afectación coclear, ya que se ha determinado que produce una reducción de la amplitud global y una disminución de los picos frecuenciales de banda estrecha.

## 1.4. OTOTOXICIDAD POR TOBRAMICINA

### 1.4.1. OTOTOXICIDAD

Se denomina ototoxicidad a la lesión de las funciones de la audición o del equilibrio que provocan en el oído interno ciertos fármacos o sustancias químicas, sean transitorias o definitivas. Los agentes causantes del efecto tóxico pueden ser endógenos (productos de enfermedades metabólicas o tumorales) o exógenos. Actualmente hay descritas unas 130 sustancias exógenas con acción tóxica sobre el oído aunque las más comunes siguen siendo los antibióticos, los antineoplásicos, los diuréticos de asa, los salicilatos y los antimaláricos.

Las principales toxinas exógenas se detallan en la Tabla 1.

Clasificación	Subgrupo	Sustancia
Fármacos	Aminoglucósidos	Estreptomina
		Neomicina
		Kanamicina
		Amikacina
		Gentamicina
		Tobramicina
		Netilmicina
	Otros antibióticos	Polimixina
		Minociclina
		Vancomicina
		Viomicina
		Eritromicina
		Cloramfenicol
		Ristocetina
		Diuréticos
Furosemina		
Bumetamida		
Antiinflamatorios	Salicilatos	
	Ácido mefenámico	

	Antimaláricos	Quinina Quinidina Cloroquina
	Antineoplásicos	Cisplatino Carboplatino Bleomicina Mostazas nitrogenadas Vincristina Vinblastina Diclorometotrexato
	Otros fármacos	Pentobarbital Hexadina Mandelamina Sales de oro
<b>Toxina industriales</b>	Disolventes	Aminobenzenos Compuestos de nitrobenzenos
	Metales pesados	Plomo Mercurio Arsénico
	Otros	Compuestos de fluor Compuestos de fosfato orgánico Monóxido de carbono
<b>Drogas</b>		Alcohol Heroína Cocaína Tabaco

Tabla 1: Ototóxicos exógenos

Se consideran medicamentos ototóxicos aquellos con capacidad de dañar las estructuras del oído interno (particularmente la cóclea y las células vestibulares) o el nervio acústico. La ototoxicidad se muestra con síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo, hipoacusia y sordera.

Según la función comprometida y la sintomatología que el paciente desarrolle clasificamos la ototoxicidad en: coclear (o auditiva) y vestibular . Y según su evolución en el tiempo hablaremos de aguda (reversible) y crónica (irreversible) ,teniendo como punto de corte 3 semanas tras la interrupción del tratamiento.

Los factores que aumentan el riesgo o la susceptibilidad para presentar un cuadro de



ototoxicidad dependen de varios factores:

1.4.1.1. Condiciones previas del paciente:

- Cuadros de insuficiencia renal y /o hepática ya que algunas drogas ototóxicas son metabolizadas en el riñón o en el hígado y por lo tanto habrá una mayor concentración y un mayor tiempo de permanencia de la droga en los fluidos del oído.
- Tratamiento previo con otras drogas ototóxicas que no han sido eliminadas todavía de los fluidos del oído.
- Radiación previa en las áreas de la cabeza y cuello, ya que produce lesiones del endotelio vascular, fibrosis y arterioesclerosis, alterando la microcirculación del oído interno.
- Alteraciones del hemograma, con disminución del hematocrito y de la hemoglobina, considerándose factores de riesgo para la ototoxicidad durante el tratamiento con cisplatino y otras drogas antineoplásicas.
- Edades extremas, ya que la ototoxicidad es más acentuada en personas mayores y en niños.

1.4.1.2. Mecanismos de actuación de los fármacos:

- El tipo de droga administrada y las dosis elevadas aumentan el riesgo de ototoxicidad. Si el modo de administración de las drogas ototóxicas es acumulativo y aumenta el nivel de la droga en plasma, crea un mayor riesgo de ototoxicidad, pudiendo causar lesiones en la estructura de la cápsula ótica.
- La administración simultánea de varias drogas ototóxicas, debido al efecto sinérgico entre ellas.
- Algunas drogas ototóxicas son también nefrotóxicas, lo que provoca insuficiencia renal.

1.4.1.3. Exposición a ruidos intensos durante o después del tratamiento con drogas ototóxicas, como los aminoglucósidos, ya que ambos tienen efectos sinérgicos respecto a la lesión del oído interno.

1.4.1.4. Otros factores:

- Tendencia familiar para la susceptibilidad a sustancias ototóxicas, como sucede en los casos de mutaciones del RNA mitocondrial, que se transmite genéticamente.
- Deshidratación causada por los diuréticos, los cuáles aumentan la concentración de la droga en el plasma.
- Factores que exacerbaban el efecto ototóxico de las drogas en pacientes con patología coclear previa, incluso con lesiones mínimas.

La prematuridad de los recién nacidos ha sido indicada también como factor de riesgo, ya que ellos son más susceptibles a los fármacos ototóxicos que los nacidos a término y los adultos (Black y Pesznecker, 1993). Son también factores de riesgo en los niños la bilirrubinemia, las alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico, la hipotensión arterial, la septicemia, la permanencia prolongada en incubadora, la terapia diurética con insuficiencia renal concomitante, y el tratamiento con drogas potencialmente ototóxicas (como los aminoglucósidos o los diuréticos) (Oliveira, 1999).

Las lesiones del oído interno que provocan los fármacos ototóxicos se producen fundamentalmente en la cóclea, en el vestíbulo y en la estría vascular. El fármaco puede actuar sobre una o más de estas tres regiones simultáneamente (Olarieta Soto y García Alcántara, 2003). Lerner y cols. (1981) señalaron que las lesiones más extensas en casos de ototoxicidad se encontraban en las células ciliadas, en el ápex y en el área estriada de la mácula.

Algunos estudios han demostrado que las células ciliadas del oído interno tienen una sensibilidad especial a la exposición a fármacos ototóxicos. A nivel coclear son las células ciliadas externas las primeras en afectarse, alterando las frecuencias agudas. Las células ciliadas internas y las células de soporte se lesionan más tardíamente, siendo el

nervio auditivo el último en afectarse. En el caso de los antibióticos, como los aminoglucósidos, son las células ciliadas las que captan el antibiótico mediante receptores colinérgicos de la membrana celular (Bentes Ruah y Bentes Ruah, 1998), provocando después graves lesiones.

## **1.4.2. OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS**

### **1.4.2.1. Aminoglucósidos**

El grupo de aminoglucósidos incluye estreptomicina, neomicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, kanamicina, paromicina y netilmicina, productos semisintéticos de varios tipos de actinomices. Son antibióticos caracterizados por contener un amino azúcar unido a un anillo de aminocitol mediante enlaces glucosídicos. Son utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram-negativas aeróbicas salvo la estreptomicina (usada para el tratamiento de la tuberculosis) y la paromicina que se usa para el tratamiento de la amebiasis intestinal y el coma hepático (59).

Son poli-cationes lo que provoca que su absorción oral sea mínima (entre el 1 y el 3% de la dosis oral) y que no atraviese la barrera hematoencefálica. Por el mismo motivo se excretan rápidamente a través del riñón en pacientes con buena función renal aunque se acumula en sangre en pacientes en fallo renal (60).

Los aminoglucósidos actúan sobre la síntesis de proteínas en los microorganismos susceptibles y a diferencia de otros antimicrobianos con las mismas características, son bactericidas. La resistencia al efecto bactericida se debe a la aparición de plásmidos que contienen genes que codifican enzimas que metabolizan el anillo.

### **1.4.2.2. Farmacocinética de los aminoglucósidos**

#### **1.4.2.2.1. Absorción**

Dado que son cationes con alta polaridad, no se absorben en el tracto intestinal donde tampoco se inactivan por lo que son eliminadas con la heces. Sin embargo la absorción puede verse aumentada en casos de enfermedades gastrointestinales que cursen con heridas o úlceras, así como su uso continuado en heridas, quemaduras o úlceras cutáneas.

Se absorben rápidamente vía intramuscular, logrando el pico de concentración entre 30 y 90 min después de la inyección, tiempo similar al observado en la administración intravenosa. En pacientes críticos, la absorción puede ser menor debido a la disminución de la perfusión de estos tejidos.

También se utiliza un sistema de administración inhalatoria para pacientes con fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Mediante este sistema se alcanzan altas concentraciones en esputo pero las concentraciones séricas permanecen bajas (61)

#### 1.4.2.2.2. Distribución

Debido a una naturaleza catiónica, los aminoglucósidos no penetran en la mayor parte de las células, el sistema nervioso central y el ojo. Tampoco se unen a la albúmina y entran difícilmente en el tejido adiposo. Con ello, alcanza un volumen de distribución del 25%. Sin embargo, se encuentran altas concentraciones en endolinfa y perilinfia y en el córtex renal, lo que contribuye a su toxicidad.

La administración de aminoglucósidos durante la última etapa del embarazo pueden provocar la acumulación del fármaco en el líquido amniótico y el plasma del feto. Estreptomycin y tobramicina pueden causar pérdida auditiva en niños nacidos de madres tratadas durante el embarazo.

#### 1.4.2.2.3. Eliminación

Los aminoglucósidos se excretan mediante filtración glomerular. La mayor parte de una dosis parenteral se elimina en las primeras 24 horas, apareciendo en orina sobre todo en las primeras 12 horas. Si la función renal es normal, la vida media es de 2 a 3 horas. El

aclaramiento renal de estas sustancias es aproximadamente 2/3 del aclaramiento de creatinina, lo que sugiere reabsorción tubular.

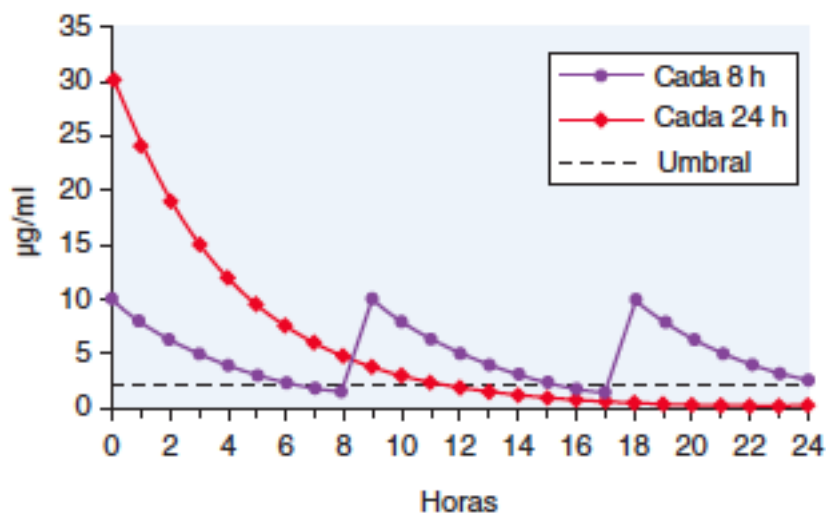


Ilustración 1: Concentraciones plasmáticas ( $\mu\text{g/ml}$ ) tras la administración de gentamicina 5,1 mg/kg iv a un paciente hipotético mediante una sola dosis o en tres dosis divididas (59).

Sin embargo, una pequeña parte del aminoglucósido administrado se excreta después de las primeras 24 horas, pudiendo detectar pequeñas cantidades en orina hasta 20 días después de la dosis inicial. Esto se debe a la unión del fármaco en los tejidos, cuya vida media unido se estima entre 30 y 700 horas.

Aunque la excreción de aminoglucósidos es similar en adultos y niños mayores de 6 meses, la vida media de los fármacos puede incrementarse notablemente: en la primera semana, 8 a 11 horas en recién nacidos de menos de 2 kilogramos y 5 horas en neonatos de más de 2 kilogramos, requiriendo monitorización cuidadosa (62, 63).

#### 1.4.2.2.4. Dosificación

Históricamente, los aminoglucósidos han sido administrados en dos o tres dosis al día, debido a la reducida vida media que presentan. Sin embargo, estudios sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, demuestran que administrar dosis más altas en intervalos de tiempo más prolongados tienen la misma eficacia con menos toxicidad. Esto es probablemente a un efecto umbral en la acumulación de fármaco en el oído y el riñón y al hecho de que su eliminación de estos tejidos sea mas lenta. A pesar

de que la dosis en los regímenes de intervalo prolongado es mayor, el tiempo por debajo del umbral también aumenta, permitiendo la eliminación del fármaco. Este hecho ha sido demostrado en el riñón (64).

Sin embargo, su utilización en embarazo, periodo neonatal e infancia ha sido controvertida inicialmente, datos actuales respaldan el uso en pacientes seleccionados de estos grupos (65, 66). Una excepción muy importante para el uso de dosificación en intervalos prolongados es el uso combinado de aminoglucósido con otro antibiótico que actúe contra la pared bacteriana para el tratamiento de Gram positivos. En estos casos está indicada la administración de varias dosis diarias con una dosis total menor.

Los nomogramas son útiles para calcular la dosis inicial pero la variabilidad en la eliminación entre unos pacientes y otros no permite confiar en ella más de unos pocos días. Si se espera que el tratamiento dure más de 3 o 4 días, es necesario realizar la monitorización de la concentración en plasma. En los esquemas de administración de dos o tres veces al día, se deben determinar las concentraciones mínima (antes de la dosis) y máxima (30 minutos después de la administración). La concentración máxima se utiliza para comprobar que la dosis alcanza concentraciones terapéuticas y la concentración mínima para evitar la toxicidad por acumulación (59).

#### **1.4.2.3. Monitorización**

La monitorización de los aminoglucósidos tiene dos componentes: la comprobación de los niveles sanguíneos del fármaco y el estudio de los efectos tóxicos de éste. La monitorización de la concentración de fármaco puede realizarse de diferentes maneras, dependiendo si el régimen de administración es múltiple o extendido.

En los pacientes con intervalo de dosis extendido, la monitorización puede realizarse mediante la determinación del nivel valle, nomograma, área bajo la curva o método bayesiano (67). Sin embargo, el uso de este tipo de dosificación es controvertido debido a la falta de datos que demuestren la misma eficacia terapéutica con menor riesgo de ototoxicidad.

En los regímenes de múltiples dosis, si la función renal es normal, la monitorización se realiza a partir de la primera o segunda dosis de mantenimiento. En ese momento se toma una muestra a los 30 minutos de finalizar la infusión iv (nivel pico) y otra muestra inmediatamente antes del inicio de la siguiente dosis de antibiótico (dosis valle). Si ambas están dentro del rango terapéutico, se vigila la función renal. Si la función renal permanece estable, no se requiere nueva monitorización de los niveles de tobramicina.

#### 1.4.2.4. Indicaciones terapéuticas generales

**Infecciones de vías urinarias.** Los aminoglucósidos por lo general no se utilizan para tratar las infecciones urinarias no complicadas. Sin embargo, como las cepas de *E. coli* han adquirido resistencias a los  $\beta$ -lactámicos, trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas, ha aumentado el uso de tobramicina. En el paciente muy grave con pielonefritis, un aminoglucósido solo o en combinación con un antibiótico  $\beta$ -lactámico ofrece una protección inicial amplia y eficaz hasta la obtención del antibiograma que nos permita el uso de antibióticos menos tóxicos.

**Neumonía.** Los aminoglucósidos no son eficaces en monoterapia para el tratamiento de la neumonía: es difícil alcanzar las concentraciones terapéuticas debido a una penetración relativamente deficiente del fármaco en los tejidos inflamados y los trastornos asociados de tensión de O<sub>2</sub> baja y pH bajo. Por otra parte, los microorganismos que producen neumonía extrahospitalaria son susceptibles a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro, a los macrólidos o a una fluoroquinolona y, en general, ni siquiera es necesario añadir un aminoglucósido. Se puede utilizar a un aminoglucósido en combinación con un  $\beta$ -lactámico como tratamiento normal de la neumonía intrahospitalaria en la cual un probable microorganismo causal es un aerobio gramnegativo resistente a múltiples fármacos. Una vez que se establece que el  $\beta$ -lactámico tiene actividad contra el microorganismo causal, por lo general no aporta ningún beneficio continuar el aminoglucósido. Los pacientes que presentan exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística a menudo reciben aminoglucósidos como un componente del tratamiento. Debido a las alteraciones farmacocinéticas del aminoglucósido en los enfermos con fibrosis quística, a veces son necesarias dosis diarias más altas (de hasta 10 mg/kg/día).

**Meningitis.** La disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación, sobre todo cefotaxima y ceftriaxona, ha reducido la necesidad de tratamiento con aminoglucósidos en la mayoría de los casos de meningitis, habida cuenta de la dificultad del aminoglucósido para atravesar la barrera hemato-encefálica. En casos de infecciones causadas por microorganismos gramnegativos resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej., especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*) pueden ser necesario el tratamiento un aminoglucósido, en los adultos, que se administran de manera directa por vía intratecal o intravenosa una vez al día (68).

**Peritonitis asociada a diálisis peritoneal.** Los pacientes que presentan peritonitis como consecuencia de la diálisis peritoneal se pueden tratar con aminoglucósido diluido en el líquido de diálisis hasta alcanzar una concentración de 4 a 8 mg/L para la gentamicina, o la tobramicina, o bien, 6 a 12 mg/L para la amikacina. Es innecesaria la administración intravenosa o intramuscular del fármaco pues las concentraciones en suero y líquido peritoneal se equilibrarán con rapidez.

**Endocarditis bacteriana.** El uso de un aminoglucósido en combinación con una penicilina o vancomicina se ha recomendado en determinadas circunstancias para el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos, sobre todo endocarditis bacteriana. La penicilina y la gentamicina en combinación son eficaces en un esquema de administración breve (es decir, dos semanas) para la endocarditis estreptocócica de válvula natural no complicada. En los casos de endocarditis enterocócica, se ha recomendado la administración concomitante de penicilina y gentamicina durante cuatro a seis semanas debido a una tasa de recaídas en extremo alta cuando sólo se utiliza la penicilina. En los pacientes con endocarditis estafilocócica de válvula mitral o aórtica natural, es posible que los riesgos de la administración de aminoglucósidos sean mayores que los beneficios (69). La administración de un aminoglucósido en combinación con un fármaco activo en la pared celular y rifampicina se recomienda para tratar la endocarditis estafilocócica de válvula protésica, pero son escasos los estudios clínicos que respaldan este procedimiento.

**Septicemia.** La inclusión de un aminoglucósido en un esquema empírico suele recomendarse en el enfermo febril con granulocitopenia y para la septicemia cuando *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo patógeno potencial. La mayor parte de



los estudios demuestran un beneficio del tratamiento combinado con aminoglucósidos, sobre todo si se sospecha resistencia a otros antibióticos.

#### **1.4.2.5. Uso en la profilaxis de sepsis en el recién nacido**

Un uso específico de los aminoglucósidos es la profilaxis de la infección neonatal vertical, esto es, la transmitida de la madre al feto en el momento del nacimiento. Los factores de riesgo están bien establecidos (70):

- La prematuridad es el FR aislado más significativo que se correlaciona con la sepsis neonatal.
- La rotura patológica de las membranas ovulares, tanto la rotura prematura (antes de 37 semanas de gestación) como la rotura prolongada (unos consideran riesgo de infección más de 12 horas, algunos más de 18 horas y otros más de 24 horas), se asocian a un aumento de sepsis.
- Signos de corioamnionitis como: fiebre materna, leucorrea maloliente o líquido amniótico maloliente.
- Reanimación en paritorio en RN por hipoxia fetal y /o depresión al nacimiento.
- Infección urinaria materna, sobre todo en el tercer trimestre, no tratada o incorrectamente tratada.
- Presencia en el canal del parto de gérmenes patógenos para el feto-RN, en especial el *Streptococcus Agalactiae* (EGB).

El tratamiento profiláctico consiste en la asociación de un  $\beta$ -lactámico con un aminoglucósido, siendo el esquema más indicado ampicilina y gentamicina (71). Sin embargo, la elección del aminoglucósido puede variar dependiendo de los estudios de resistencia en cada centro sanitario, pudiendo utilizarse, según la necesidad, amikacina o tobramicina.

#### **1.4.2.6. Ototoxicidad**

Todos los aminoglucósidos tienen la capacidad de dañar diversas estructuras orgánicas de forma reversible e irreversible. Entre el 8 y el 26 % de los individuos que reciben

aminoglucósidos durante varios días presentan alteraciones renales reversibles. Aunque este daño puede progresar incluso a necrosis tubular aguda, la alteración renal es casi siempre reversible dado que las células del túbulo proximal tienen la capacidad de regenerarse. También se ha atribuido a estos fármacos una reacción tóxica inusual de bloqueo neuromuscular agudo. En el presente trabajo, la toxicidad más relevante es el daño al sistema auditivo.

Todos los aminoglucósidos pueden tener efecto ototóxico y este efecto adverso puede llegar a provocar pérdida auditiva bilateral permanente e hipofunción vestibular, limitando la dosificación y uso del fármaco. La ototoxicidad en adultos aparece cuando se realizan tratamiento largos o repetidos (72). Algunos autores refieren dificultad para separar el efecto ototóxico de los aminoglucósidos de otros factores asociados que producen ototoxicidad (73). La prevalencia de ototoxicidad por aminoglucósidos varía según los estudios publicados entre el 6 y el 41 % (74-76).

El daño sobre el sistema auditivo se inicia en las células ciliadas, primero en las células ciliadas externas y posteriormente en las células ciliadas internas (77). Se produce una interferencia en el sistema de transporte activo esencial para el mantenimiento del balance iónico de la endolinfa (78). Este daño se produce porque los aminoglucósidos inducen la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO o ROS por *reactive oxygen species*) que incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos (79, 80). Son generalmente moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada.

Estos ROS pueden ser secundarios a una función alterada de los ribosomas mitocondriales que causan errores en la síntesis proteica y disminuye la resistencia al estrés oxidativo de la cóclea (80).

Los mecanismos íntimos implicados son:

- Inhibición de una ATPasa Na-K dependiente, con lo que será alterado el gradiente iónico endolinfático.
- Bloqueo de los canales de calcio en la base de las células ciliadas externas.

- Desactivación de la enzima ornitina-descarboxilasa con lo que impide la síntesis de poliamidas y el funcionamiento normal del mecanismo de reparación tisular.
- Acumulación del antibiótico en los lisosomas celulares que provoca efectos lesivos a nivel intracelular de las células ciliadas externas.

Aunque en fases tempranas, el efecto sobre las células ciliadas puede ser reversible, cuando se produce la muerte de la célula, no es posible su regeneración, provocando la degeneración retrógrada de las fibras nerviosas asociadas. El grado de disfunción se correlaciona con el número de células ciliadas destruidas y con la exposición sostenida al fármaco (81). A lo largo de la cóclea, el daño se produce, en primer lugar, en la espira basal de la cóclea lo que explica que inicialmente la hipoacusia afecte únicamente a los tonos agudos. Si la intoxicación persiste, la lesión puede afectar a la totalidad de la cóclea.

El acúmulo de aminoglucósido en la perilinfa y en la endolinfa sucede cuando las concentraciones en plasma del fármaco son altas. La eliminación del fármaco desde los líquidos del oído interno es seis veces más lenta que desde el plasma, por lo que tiende a acumularse con concentraciones mantenidas de fármaco en sangre. En general, se considera que el daño en el oído interno suele ser más frecuentes en pacientes con concentraciones persistentemente elevadas en plasma. Sin embargo, algunos estudios realizados no han encontrado asociación entre ototoxicidad y niveles séricos de aminoglucósido, dosis total o duración de la exposición a los aminoglucósidos (82, 83).

La descripción de familias donde varios miembros padecieron hipoacusia profunda tras una dosis de aminoglucósido, llevó a investigar la posible predisposición genética a dicho daño. Se encontraron varias mutaciones de genes del ARN ribosómica de las mitocondrias (84). Esta predisposición tiene una prevalencia en Europa del 2 por mil (85).

Aunque todos los aminoglucósidos afectan el sistema auditivo y el vestibular, existe una simetría o preponderancia de cada fármaco por uno de los dos sistemas. Estreptomicina y gentamicina tienen, predominantemente efectos vestibulares mientras que amikacina, kanamicina y neomicina afectan primeramente al sistema auditivo; la tobramicina tiene un efecto similar sobre ambos sistemas. La incidencia de ototoxicidad es difícil de

deteminar. De Jager publicó una afectación del audiograma en el 25% de los pacientes tratados (82), aunque esos datos deben ser tomados con cautela dada la variabilidad temporal y la subjetividad del sistema de medición (86). Tobramicina, gentamicina y amikacina parecen tener un efecto ototóxico similar.

El primer síntoma de afectación del oído interno por aminoglucósidos es la aparición de un acufeno de alta frecuencia. Si se mantiene el tratamiento, la alteración auditiva aparece en pocos días. El acufeno puede persistir varios días después del final del tratamiento pero suele desaparecer. La alteración auditiva se inicia en sonidos de alta frecuencia (fuera del rango conversacional), aunque si la agresión se mantiene, provoca afectación de todas las frecuencias.

### 1.4.3. TOBRAMICINA

La tobramicina es un antibiótico semisintético aminoglucósido de la familia de la kanamicina, por lo que presenta dos aminoazucares ligados a una fracción 2-desoxiestreptamina de ubicación central. Una de estas es una aminohexosa.

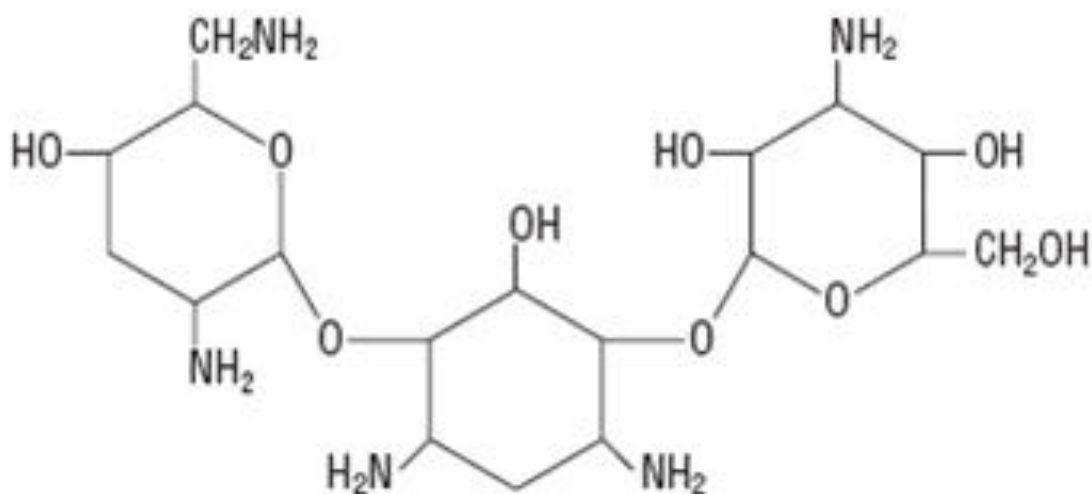


Ilustración 2: Estructura de la tobramicina. Tomado de [www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=145682](http://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=145682)

### **1.4.3.1. Farmacocinética**

#### **1.4.3.1.1. Absorción**

La tobramicina se absorbe rápidamente tras administración intramuscular. Después de la administración intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1 mg / kg en adultos con función renal normal, la concentración de tobramicina máxima en suero es de 6.4 µg/ml y se alcanzan en 30-90 minutos; a las 6-8 horas después de la dosis, las concentraciones séricas son 1 µg / ml. Cuando la misma dosis se administra por infusión intravenosa durante 30-60 minutos, las concentraciones plasmáticas son similares.

En un estudio en recién nacidos que reciben tobramicina intramuscular en una dosis de 2 mg / kg cada 12 horas, la concentración sérica máxima se alcanzó entre 30 y 60 minutos después de una dosis y osciló entre 4,9 y 5,2 µg /ml después de la primera dosis y entre 4.5 y 5.1 µg/ml después de 10 a 16 dosis (87).

En neonatos 2-7 días de edad que recibieron tobramicina en una dosis de 2,5 mg / kg por infusión intravenosa cada 12 horas, las concentraciones séricas pico oscilaron entre 3.5 a 9.9 µg ml y las concentraciones séricas mínimas oscilaron desde 1,1 hasta 3,6 µg / ml en los que pesan menos de 2000 g y en los que pesan más de 2000 g, las concentraciones séricas máximas oscilaron entre 5 y 10,2 µg / ml y concentraciones séricas mínimas entre 0,7 y 2 µg /ml (88)

#### **1.4.3.1.2. Absorción**

El volumen de distribución de tobramicina en neonatos 2-7 días de edad oscila entre 0,5 y 1,24 l/Kg. La tobramicina se distribuye rápidamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales tras administración intravenosa o intramuscular incluyendo secreciones bronquiales, esputo, líquido peritoneal y líquido sinovial.

Las concentraciones de tobramicina son muy bajas en líquido cefalorraquídeo, incluso en pacientes con meningitis. La tobramicina atraviesa la placenta y se distribuye en el líquido amniótico.

#### 1.4.3.1.3. Eliminación

La vida media de eliminación plasmática de tobramicina después de la administración parenteral es de 2-3 horas en adultos con función renal normal y ha oscilado entre 50-70 horas en adultos con deterioro de la función renal.

La vida media de eliminación sérica de tobramicina tiene un promedio de 4.6 horas en recién nacidos a término con un peso superior a 2,5 kg y 8,7 horas en los bebés que pesan menos de 1,5 kg. En los adultos con función renal normal, hasta el 84% de una sola dosis de 1 mg / kg de tobramicina se excreta sin cambios por filtración glomerular dentro de las 8 horas y hasta el 93% se excreta sin cambios en 24 horas. La recuperación completa de la dosis en orina requiere aproximadamente 10 a 20 días en pacientes con función renal normal, aunque se han registrado de eliminación terminal vidas medias de eliminación de más de 100 horas en adultos con función renal normal tras administración repetida.

#### 1.4.3.2. Dosificación

La dosis intramuscular o intravenosa que suele recomendarse de tobramicina cuando se utiliza contra un microorganismo gramnegativo como fármaco único o en combinación en adultos con función renal normal es de 5 a 7 mg/kg al día, administrados en un lapso de 30 a 60 min. En los pacientes con disfunción renal, puede prolongarse el intervalo. Los individuos que no son aptos para dosis de intervalo prolongado, un esquema de administración típico contra microorganismos gramnegativos es una dosis de carga de 2 mg/kg y luego 3 a 5 mg/kg al día, un tercio cada 8 h cuando se administra como esquema de dosis múltiple. A veces son necesarias las dosis del extremo superior de este intervalo para alcanzar las concentraciones terapéuticas en pacientes traumatizados o quemados, en aquellos con choque séptico, en pacientes con fibrosis quística y otros en quienes la depuración del fármaco es más rápida o el volumen de distribución es más alto que el normal.

##### 1.4.3.2.1. Dosificación en recién nacidos y lactantes

Se han recomendado varios esquemas de administración en recién nacidos y lactantes: 3mg/kg una vez al día en los recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional (89, 90) 4 mg/kg una vez al día para los recién nacidos >35 semanas de edad gestacional; 5 mg/kg al día divididos en dos dosis para los recién nacidos con infecciones graves; y 2 a 2.5 mg/kg cada 8 h para los niños de hasta dos años de edad. Las concentraciones plasmáticas máximas fluctúan de 4 a 10 mg/ml (dosis: 1.7 mg/kg cada 8 h) y 16 a 24 mg/ml (dosis: 5.1 mg/kg una vez al día). Cabe hacer hincapié en que las dosis recomendadas para la tobramicina no siempre generan las concentraciones deseadas. Son muy recomendadas las determinaciones periódicas de la concentración plasmática de aminoglucósidos, sobre todo en pacientes graves, para confirmar que las concentraciones del fármaco están en el intervalo conveniente.

#### **1.4.3.3. Indicaciones terapéuticas**

Las indicaciones para la tobramicina son la mismas que para la gentamicina y están recogidas en la sección 1.3.2.3 . La actividad superior de la tobramicina contra *Pseudomonas aeruginosa* la convierte en el aminoglucósido preferido para el tratamiento de las infecciones graves cuya causa se sabe o se sospecha que es este microorganismo; el fármaco se ha administrado por inhalación en forma beneficiosa para combatir las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (71, 91) La tobramicina por lo general se utiliza con un antibiótico  $\beta$ -lactámico antipseudomónico. En contraste con la gentamicina, la tobramicina muestra escasa actividad en combinación con la penicilina contra muchas cepas de enterococos. La mayor parte de las cepas de *Enterococcus faecium* son muy resistentes. La tobramicina es ineficaz contra las micobacterias.

#### **1.4.3.4. Ototoxicidad**

La tobramicina causa un daño similar en cóclea y vestíbulo. En la cóclea daña inicialmente las células ciliadas externas desde la base hacia el ápex. Posteriormente daña las células ciliadas internas y, si se continúa su uso causa pérdida auditiva irreversible (77).

Se ha intentado reducir la ototoxicidad de los aminoglucósidos, mediante el empleo de sustancias de forma concomitante al tratamiento. Los estudios realizados con el empleo concomitante de D-metionina han demostrado un efecto protector dosis dependiente (92). Aunque los resultados experimentales son muy alentadores, su uso clínico es limitado; no existe ningún agente protector aprobado por la FDA .



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1. HIPOTESIS**

### **Primera hipótesis de trabajo**

H<sub>0</sub>: No existen diferencias entre las otoemisiones acústicas provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina y recién nacidos sin tratamiento tras un tratamiento de corta duración.

H<sub>1</sub>: Existen diferencias entre las otoemisiones acústicas provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina y recién nacidos sin tratamiento tras un tratamiento de corta duración.

### **Segunda hipótesis de trabajo**

H<sub>0</sub>: No existe correlación lineal entre la amplitud y reproductibilidad de las otoemisiones acústicas provocadas por clic y la dosis de tratamiento y duración del tratamiento con tobramicina en recién nacidos

H<sub>1</sub>: Existe correlación lineal entre la amplitud y reproductibilidad de las otoemisiones acústicas provocadas por clic y la dosis y duración del tratamiento con tobramicina en recién nacidos

## 2.2. OBJETIVOS

- a) Realizar un registro de otoemisiones acústicas transitorias provocadas por clic a un grupo de recién nacidos tratados con tobramicina y a un grupo control.
- b) Describir las características de la otoemisiones acústicas transitorias provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina .
- c) Comparar las características de las otoemisiones acústicas transitorias provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina con las obtenidas en recién nacidos sanos sin tratamiento.
- d) Relacionar la amplitud y reproductibilidad de las otoemisiones acústicas provocadas por clic y la dosis de tratamiento y duración del tratamiento con tobramicina en recién nacidos
- e) Determinar la seguridad, en términos de ototoxicidad, del tratamiento con tobramicina de corta duración en neonatos.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

## **3.1. MATERIAL**

### **3.1.1. POBLACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Esta investigación la hemos llevado a cabo entre recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, perteneciente al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, hospital universitario terciario. Entre enero de 1999 y diciembre de 2000 estaba establecido un sistema de cribado de alto riesgo mediante el cual se realizaba una prueba de otoemisiones acústicas transitorias a todos los recién nacidos que ingresaban más de 48 horas en la Unidad de Neonatos. El número de recién nacidos que ingresaron en la Unidad de Neonatos fue de 885 en 1999 y de 797 en 2000. De entre estos recién nacidos se crearon dos grupos:

#### **3.1.1.1. Grupo Tobramicina:**

##### **a) Criterios de inclusión:**

Se incluyeron en este grupo recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera mayores de 35 semanas de edad gestacional, ingresados en la Unidad de Neonatología, tratados con tobramicina y ampicilina de forma empírica según el protocolo de administración de tobramicina del Servicio de Neonatología y del Servicio de Farmacia (Figura 4), y presentaban:

- Al menos uno de los siguientes factores de riesgo de sepsis neonatal:
  - Rotura patológica de las membranas ovulares, tanto la rotura prematura (antes de 37 semanas de gestación) como la rotura prolongada (más de 24 horas).
  - Presencia en el canal del parto de gérmenes patógenos para el feto-RN, en especial el *Streptococcus Agalactiae* (EGB).
- Al menos un signo clínico de sospecha de sepsis (rechazo de alimentación, postración, irritabilidad o depresión respiratoria).
- Ausencia de signos clínicos de sepsis o evolución posterior a sepsis.
- Duración del tratamiento menor de 12 días.

- Valores de monitorización dentro del rango terapéutico (Pico: 10-15 mg/l, valle: <2 mg/l).
- Consentimiento por parte de los padres o tutores para la realización de la prueba

**b) Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los recién nacidos con factores que pudieran alterar la respuesta mediante otoemisiones:

- Evidencia de enfermedad renal o creatinina mayor de 1 mg/ml
- Utilización concomitante de fármacos ototóxicos (Tabla 1)
- Presentar algún factor de riesgo de hipoacusia descritos en el “*Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement*” (48):
  - Historia familiar de hipoacusia neurosensorial infantil
  - Infección congénita: citomegalovirus, rubeola, sífilis, herpes y toxoplasmosis
  - Anomalías craneofaciales, incluyendo pabellón auditivo y CAE
  - Peso al nacer menos de 1500 g
  - Hiperbilirrubinemia que requiera exanguineotransfusión
  - Meningitis bacteriana
  - Apgar de 0 a 4 en el primer minuto o de 0 a 6 a los 5 minutos
  - Ventilación mecánica durante 5 días o más
  - Presencia de estigmas que se relacionen con síndromes que puedan cursar con pérdida auditiva

- Dosificación: 4 mg/Kg/día divididos en dos dosis
- Administración en infusión intravenosa en 30 minutos.
- Toma de muestra en sangre total para monitorización 30 minutos después de finalizar la infusión de la segunda dosis (pico) y antes de la tercera dosis.
- Si ambos valores se encuentran dentro del rango terapéutico, se controla la función renal cada 5 días (creatinina y aclaramiento) y no se requiere nueva monitorización.

**Figura 4: Protocolo de administración de tobramicina**

c) **Criterio de selección:**

Se seleccionaron los primeros 46 pacientes que cumplieran los criterios.

**3.1.1.2. Grupo control**

a) **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron en este grupo recién nacidos en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera mayores de 35 semanas de edad gestacional, ingresados en la Unidad de Neonatología para observación, que presentaban:

- Al menos uno de los siguientes factores de riesgo de sepsis neonatal:
  - Rotura patológica de las membranas ovulares, tanto la rotura prematura (antes de 37 semanas de gestación) como la rotura prolongada (más de 24 horas).
  - Presencia en el canal del parto de gérmenes patógenos para el feto-RN, en especial el *Streptococcus Agalactiae* (EGB).
- Tiempo de observación entre 48 y 72 horas.
- Consentimiento de padres o tutores para la realización de la prueba.

b) **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los recién nacidos con factores que pudieran alterar la respuesta mediante otoemisiones:

- Evidencia de enfermedad renal o creatinina mayor de 1 mg/ml
- Utilización concomitante de fármacos ototóxicos (Tabla 1)
- Presentar algún factor de riesgo de hipoacusia descritos en el “*Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement*” (48):
  - Historia familiar de hipoacusia neurosensorial infantil
  - Infección congénita: citomegalovirus, rubeola, sífilis, herpes y toxoplasmosis
  - Anomalías craneofaciales, incluyendo pabellón auditivo y CAE
  - Peso al nacer menos de 1500 g
  - Hiperbilirrubinemia que requiera exanguineotransfusión
  - Meningitis bacteriana
  - Apgar de 0 a 4 en el primer minuto o de 0 a 6 a los 5 minutos

- Ventilación mecánica durante 5 días o más
- Presencia de estigmas que se relacionen con síndromes que puedan cursar con pérdida auditiva

c) **Criterio de selección:**

Se seleccionaron los primeros 47 pacientes que cumplían los criterios.

### **3.1.2. SISTEMA DE REGISTRO**

Todos los recién nacidos fueron sometidos al siguiente protocolo exploratorio:

- Datos del neonato
  - Exploración general de cabeza y cuello para descartar presencia de malformaciones craneofaciales o estigmas relacionados con síndromes de hipoacusia congénita .
  - Otoscopia: Se realizó una otoscopia para descartar patología del oído externo y medio, así como para limpiar adecuadamente el CAE. La otoscopia se realizó previamente a la realización del registro de otoemisiones para no alterar el sueño fisiológico.
  - Tras cada exploración se revisaron los datos de la historia clínica y se cubrió la ficha de registro en la base de datos
  
- Registro de Otoemisiones acústica transitorias provocadas por clic (TEOAE):  
Para el registro de este tipo de otoemisiones provocadas empleamos el analizador otodinámico ILO 92 de doble canal con el software V4.20B.



**OEA/TOBRAMICINA**

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Etiqueta

NOMBRE: \_\_\_\_\_ N° HISTORIA: \_\_\_\_\_

APELLIDOS: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

---

**NEONATO**

EDAD (días):  EDAD POSTCONCEPCIONAL (semanas):

DURACIÓN DEL EMBARAZO (semanas):

PESO AL NACER:  PESO ACTUAL:

INDICE APGAR EN 1<sup>er</sup> MINUTO:  INDICE APGAR EN EL 5<sup>o</sup> MINUTO:

PRECISÓ VENTILACIÓN ASISTIDA: SI NO

FÁRMACOS OTOTÓXICOS SI NO

Fármaco:	Dosis:	Duración:	Monitorizado:
Fármaco:	Dosis:	Duración:	Monitorizado:
Fármaco:	Dosis:	Duración:	Monitorizado:

HIPERBILIRRUBINEMIA GRAVE SI NO

SÍNDROMES ASOCIADOS A LA SORDERA: SI NO Cuál? \_\_\_\_\_

MALFORMACIONES CRANEOFACIAL: SI NO Cuál? \_\_\_\_\_

MENINGITIS BACTERIANA: SI NO Micro: \_\_\_\_\_

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA SI NO Cuál? \_\_\_\_\_

---

**ANTECEDENTES MATERNOS**

INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN:

CMV.....1 Rubeola.....2 Sífilis .....3 Herpes.....4 Toxoplasma.....5

Otra.....6 Cuál: \_\_\_\_\_ No Infección...9

ANTECEDENTES FAMILIARES DE SORDERA SI NO

Tipo de sordera: \_\_\_\_\_ Familiar/familiares \_\_\_\_\_

TOMA DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS DURANTE EL EMBARAZO SI NO

Fármaco:	Dosis	Días	T de embarazo
----------	-------	------	---------------

REALIZACIÓN DE PRUEBAS OTOTÓXICAS SI NO

Cuál: \_\_\_\_\_ T de embarazo \_\_\_\_\_

**Figura 5: Hoja de recogida de datos.**

### 3.1.3. SISTEMA DE REGISTRO DE LAS TEOAE

El término analizador otodinámico fue introducido por David Kemp y Peter Bray, en el Instituto de Laringología y Otolología de la University College de Londres. Un analizador otodinámico es un sistema electrónico capaz tras estimular la cóclea con un estímulo acústico y registrar los sonidos que se pueden recoger en el CAE. A partir de ésta información , el software del analizador extrae los que sean verdaderamente generados en el oído interno, diferenciándolos del ruido contaminante, los representa una vez filtrados y determina el estado dinámico de los mecanismos auditivos cocleares.

El analizador otodinámico ILO 92 consta de los siguientes elementos:

### 3.1.3.1. Software

Para el control del mismo hemos utilizado el programa ILO 88, instalado en un ordenador PC compatible. Sin estar en entorno Windows, el programa nos permite seguir el proceso de registro de los datos, almacenar y recuperar los registros del disco duro del ordenador y modificar algunos parámetros de realización de la prueba según nos interese.



Figura 6: Fotografía del equipo de otoemisiones utilizado para el registro de otoemisiones.

### 3.1.3.2. Hardware

Una sonda acústica con diseño específico para recién nacidos con un altavoz emisor de estímulos y un micrófono receptor de bajo ruido y alta sensibilidad que se ajusta en el CAE. La sonda acústica se ajusta perfectamente al registro de TEOAE.

Tarjetas de procesamiento de la señal. Están situadas en una caja individualizada que se conecta a la Unidad Central de Proceso mediante una tarjeta.

- Tarjeta generadora de estímulos: es la encargada de generar los estímulos capaces de provocar una TEOAE.
- Tarjeta analizadora: tiene como función recoger esta emisión en forma de energía acústica generada en la cóclea y acondicionarla de forma que pueda ser representada de forma objetiva y eficaz.

Ambas tarjetas disponen de memoria de acceso aleatoria (RAM) y convertidor analógico digital. En ellas se digitaliza la información, se almacena y se procesa en la memoria.

Preamplificador: Es la unidad de acondicionamiento analógico de la señal.

### **3.1.4. SISTEMÁTICA DE REGISTRO**

#### **3.1.4.1. Ajuste de la sonda**

Ajustamos la sonda en el conducto auditivo externo, estando atentos durante el transcurso de la prueba a que la sonda permanece en posición correcta, ya que si sospechamos alguna alteración del ajuste debemos reiniciar la prueba. Una sonda está correctamente ajustada si cumple las siguientes condiciones:

- Sella el CAE para convertir los pequeños movimientos del tímpano en una fluctuación de presión que puede ser detectada por el micrófono de la sonda.
- Excluye el ruido externo para evitar que interfiera con la grabación.
- Proporciona un ambiente acústico apropiado para que el auricular de la sonda pueda generar el estímulo correcto.

Para poder ajustar la sonda dentro del CAE con las condiciones antes descritas, se debe añadir a la sonda un acoplador blando. El tamaño de este acoplador debe ser seleccionado después de inspeccionar visualmente el tamaño del CAE. Se debe introducir la sonda suavemente, utilizando maniobras similares a las realizadas para una

otoscopia, evitando que el neonato se despierte. Al introducir la sonda en el oído, es importante no presionar la punta contra la pared del CAE ya que esto impedirá la emisión del sonido y/o la grabación de la TEOAE. Idóneamente la sonda será introducida firmemente en el oído de manera que no necesite ser sujeta para mantenerla en su sitio aunque en ocasiones podemos aceptar la ayuda de la madre, presente en todo momento en la prueba.

Al final seleccionaremos el test TEOAE en el menú y comenzaremos la prueba. Una vez realizada esta maniobra iniciamos la prueba efectuando una subrutina de comprobación denominada "*check-fit*" en el que verificamos las características cuantitativas y cualitativas del estímulo evocador de la otoemisión.

#### **3.1.4.2. Monitorización del nivel de ruido**

El sistema ILO 92 monitoriza continuamente el nivel de ruido recibido por el micrófono. El exceso de ruido aparece en el oscilograma del estímulo, y su medición es importante dado que aún pequeñas cantidades de ruido pueden degradar la calidad de grabación de la OAE. El ruido que proviene del exterior será analizado en el panel de control de ruido. El programa tiene una barra indicadora continuamente actualizada que registra el nivel de ruido instantáneo, si la barra llega a la parte superior del panel las condiciones son demasiado ruidosas para realizar una grabación, con lo cual las respuestas obtenidas son rechazadas. La barra indicadora registra en un histograma el nivel de ruido encontrado.

El nivel de rechazo ("*Reject Level*") está indicado en otro panel tanto en dB SPL como en presión de sonido (mP). El número de barridos aceptados se muestra como "*N low*" y el número de barridos rechazados como "*N high*".

#### **3.1.4.3. Estímulos**

El estímulo ILO 88 por defecto es un clic electroacústico. Este sonido tiene la capacidad de estimular una gran zona de la cóclea, especialmente la región de 1000 a 3000 Hz, aunque, puede evocar respuestas de la cóclea entre 500 y 6000 Hz. El sonido por defecto emitido por la sonda en el oído adulto resulta en un máximo de estímulo de 0,3 Pascal (84 dB SPL). El estímulo se repetirá a intervalos de 20 ms permitiendo suficiente

tiempo de emisión acústica para que vuelvan las respuestas de las OAE desde la parte más profunda de la cóclea, el ápex.

El panel “*Test Stimulus*” nos permite la selección de estímulos de clic lineales o no lineales. La estimulación utilizada en este estudio es no lineal (alternante) y presenta un conjunto equilibrado de estímulos de polaridad positiva y negativa que automáticamente cancelan las respuestas acústicas proporcionales como las que se obtienen del sistema del oído medio en la parte inicial del barrido.

El sistema de detección no lineal del ILO depende de un patrón de estímulo especial que consiste en tres clics positivos seguidos por un clic negativo de tres veces la intensidad de los primeros. La respuesta a cada uno de los cuatro clics se añadirá a la memoria. Por lo tanto la amplitud de la polaridad opuesta equivale exactamente al triple de los otros pulsos, para que de esta manera se eliminen en forma más eficiente los ruidos de la respuesta inicial dentro del conducto auditivo. Siendo la amplitud sumada de los tres impulsos iniciales el triple del cuarto, y como tiene sentido opuesto el resultado final será 0. El dato es finalmente multiplicado por un factor pre-configurado a fin de obtener el nivel de otoemisión.

Como resultado, cualquier componente de la respuesta que sea exactamente proporcional al tamaño del estímulo de clic será cancelada. Esto incluye la mayoría de las señales de estímulo y la respuesta del sistema del oído medio que serán eliminadas de la grabación. El uso de estimulación no lineal proporciona una muy buena prueba que raramente contienen señales de artefacto del estímulo.

#### **3.1.4.4. Validación de respuestas**

El ILO 88 incorpora varios dispositivos para asegurar la exclusión de artefactos de los datos grabados. Estos sistemas incluyen el sistema de rechazo de ruido, el filtro de reducción de frecuencia bajo la ventana de datos, la cual excluye las oscilaciones de estímulo de la respuesta y el sistema de detección no lineal. Por lo tanto un estímulo presentado adecuadamente será aquél que en la ventana en la que se refleja la onda de la respuesta meatal al clic, ésta adopta una morfología con una deflexión positiva y otra

negativa en el primer milisegundo de estimulación, oscilando la deflexión alrededor de 0.3 Pa.

Además, en la ventana de comprobación de las características frecuenciales del estímulo, éste debe presentar una morfología redondeada entre 0-4.5 kHz, con un pico entre 30-40 dB SPL en las frecuencias medias. Variaciones en la morfología de este espectro frecuencial son sugestivos de diferentes problemas en la adaptación de la sonda al CAE (108). Si consideramos que el estímulo es adecuado iniciamos la recolección automática de respuestas alternativamente en cada uno de las dos memorias donde se promedian, cuando se han promediado 260 respuestas en cada una de ellas el registro finaliza automáticamente.

El explorador tiene la posibilidad de interrumpir en cualquier momento este proceso y retornar a la subrutina de comprobación. Una vez comprobado que el registro ha sido realizado en condiciones idóneas y que los resultados obtenidos no presentan artefactos derivados de una técnica inadecuada, pasamos a verificar si la señal acústica registrada es una verdadera TEOAE.

Inicialmente realizamos una análisis visual de la onda temporo-frecuencial, en la que si existe una TEOAE, debemos identificar 2 ondas superpuestas de recorrido variable con abundantes picos y valles, entre los 5 y 20 milisegundos y además debemos comprobar si en el espectro frecuencial de esta respuesta, tras realizar una transformación de Fourier, se identifican con claridad emisiones acústicas por encima del nivel de ruido en la mayoría de las frecuencias entre 0.5 y 6 kHz. Tras este análisis visual ya nos hacemos una idea sobre la presencia o ausencia de la otoemisión, idea que confirmamos mediante el parámetro cuantitativo que mide la reproductibilidad de los 2 buffers de memoria (Repro).

El concepto de reproductibilidad en el registro de las TEOAE está ligado al de la correlación porcentual de las respuestas, que a medida que se acerca al 100 % asegura la confiabilidad de la investigación. Esta correlación está condicionada por la amplitud de las otoemisiones, el nivel del ruido y la diferencia señal-ruido.

Para considerar una TEOAE como válida consideramos los siguientes parámetros:

- Correcta morfología en la ventana de análisis temporo frecuencial.
- Ruido < 39 dB SPL.

- Estabilidad del estímulo > 85 %.
- Diferencia A-B < 5dB SPL.
- Valores de respuesta neta (R-r) y amplitud (Echo) lo más similar posible.
- Promedio de respuestas= 260

### 3.1.4.5. Lectura de la pantalla de respuesta

Se describe el panel de respuesta que se muestra tras la realización de la prueba (Figura 7):

- “*Stimulus*”: muestra un estímulo de clic bifásico corto de 1ms de duración.
- Datos del registro: Versión del equipo y el programa utilizado, nombre del paciente, oído, número de historia y fecha
- “*Response FFT*”: muestra la gráfica de la respuesta y el ruido por frecuencia.
- “*Stim*”: muestra la distribución del estímulo según la frecuencia y el estímulo utilizado en dB SPL
- “*Noise*”: nos da las condiciones de ruido presentes durante la prueba: el nivel de ruido durante la prueba en dB SPL, el nivel de rechazo y el equivalente en mPa
- “*Quiet*”: número de respuestas aceptadas y número de respuestas rechazadas por el ruido
- “*AB Mean*”: representa la suma de todas las respuestas de cada memoria (A y B), dividida por 2. Indica el nivel de amplitud promedio.
- “*A-B Diff*”: La contaminación residual en las respuestas de las TEOAE se muestra aquí. Es el nivel de ruido presente después de la realización del promedio. Los barridos con un ruido superior al nivel de rechazo seleccionado fueron eliminados del proceso de realización del promedio.
- “*Response Waveform*”: muestra En el panel el oscilograma de la TEOAE en un periodo de 20 ms.
- “*Response*”: muestra la intensidad de la respuesta, midiéndose en dB SPL, su reproductibilidad, y la respuesta y reproductibilidad en cinco bandas diferentes: 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 KHz.
- “*Stimulus*”: muestra el valor del estímulo y la estabilidad del ajuste de la sonda durante la prueba.
- “*Test time*”: duración de la prueba

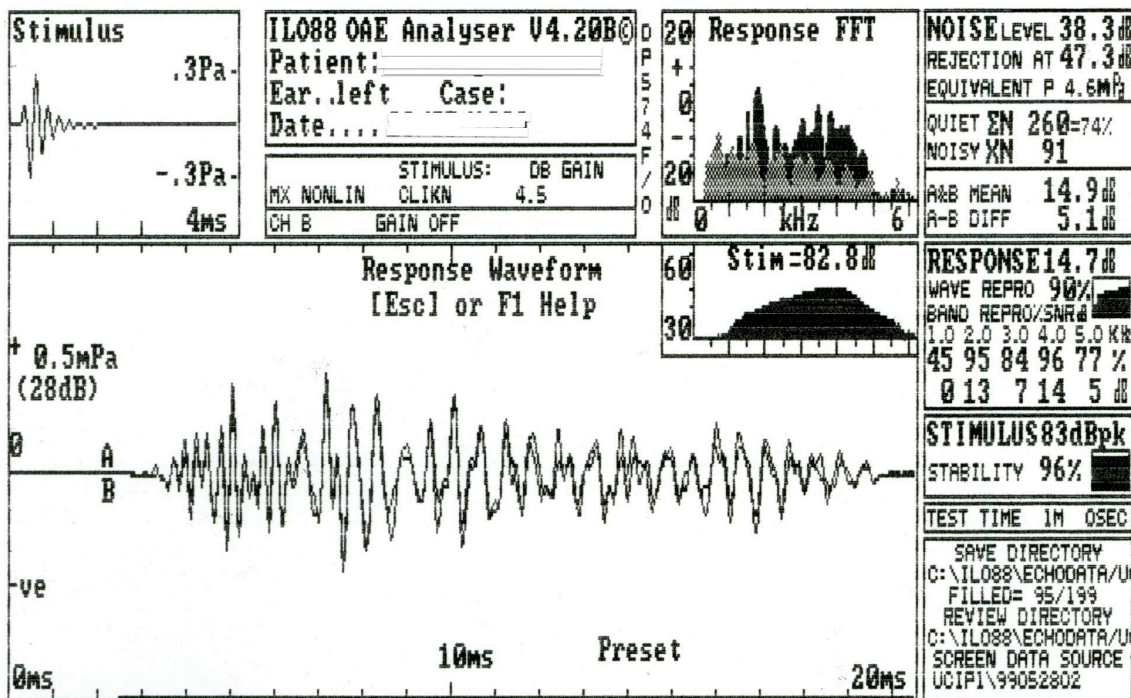


Figura 7: Pantalla de resultados en ILO 88

Es importante señalar que el nivel de respuesta absoluta está en relación con la energía de la OAE, mientras que la relación señal-ruido está relacionada con la calidad de la medida final. En este sentido la relación señal-ruido puede ser mejorada con una grabación más larga o con niveles de ruido más bajos, mientras que la respuesta absoluta lo establece las características del oído.

El panel “*Response waveform*” contiene dos oscilogramas sobrepuestos. La reproductibilidad se deriva de la correlación entre las dos ondas sobrepuestas, lo cual está indicado en el panel “*Wave Repro*”.

Una medida útil de la calidad de la grabación se obtiene al descomponer la respuesta en sus componentes de frecuencia, lo cual se observa en el panel “*Response Frequency Analysis, de 0 a 6,3 kHz*”.



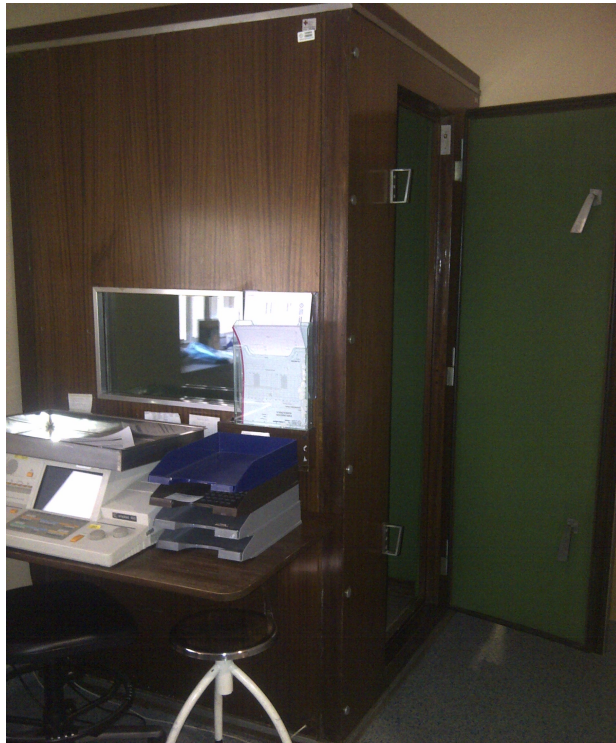
## **3.2. MÉTODO**

### **3.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se contactó inicialmente con al menos uno de los padres o tutores de cada niño y se solicitó su consentimiento y colaboración para la realización de una prueba auditiva. Durante la información se puntualizó que no suponía ningún riesgo para el niño, no sufriría ningún daño y que serviría para verificar el funcionamiento del sistema auditivo (cribado auditivo de alto riesgo). También se informó que uno de ellos (o la persona que ellos designaran), estaría presente en el momento de realización de la prueba. Todos los padres o tutores aceptaron. Se cubren entonces los datos del recién nacido en la ficha de recogida de datos.

Tras ello, se realiza una inspección y exploración del niño incluyendo otoscopia. Los niños con alguna malformación craneofacial o estenosis de conducto se excluyeron. Se coordina con el personal de planta los horarios de alimentación y tratamiento para poder realizar la prueba en periodo postprandial, momento en el que el niño está más tranquilo. El personal de planta se encarga del traslado del niño a las consultas de ORL.

Una vez en la consulta de audiología, se introduce el portabebé y la madre en una cabina insonorizada y se coloca la sonda del equipo de otoemisiones en el conducto en el lado que sea más cómoda su inserción (la cabeza está de lado y uno de los oídos está hacia arriba) y se ajusta suavemente para no alterar el sueño del bebé. Se realiza el registro siguiendo el protocolo previamente expuesto. Giramos la cabeza para tener el oído contralateral hacia arriba y ajustamos la sonda en el conducto auditivo. Se procede a obtener el registro.



**Figura 8: Cabina insonorizada**

Guardamos los registros en el disco duro del ordenador e imprimimos la pantalla de resultados.

### **3.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Se trasladaron los datos a una hoja de cálculo del programa Excel 97 y se utilizó para el tratamiento de los datos el programa de estadística SPSS versión 22.

Se realiza un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación típica, mediana y rango. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. La comparación de medias se realizará por medio de la T de Student o test de Mann-Whitney según procediese tras comprobación de la normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se contrasta mediante el estadístico Chi-cuadrado y la asociación entre variables cuantitativas se estudia con el coeficiente de correlación rho de Spearman

### 3.3.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

#### 3.3.1.1. Variables de estudio:

- Variables demográficas:
  - *edad*: edad en días en el momento de la prueba
  - *tembar*: edad gestacional al nacer
  - *pesnac*: peso al nacer en gramos
  - *peso por categoría*: peso al nacer por categorías: 1: menos de 2500, 2: 2500 a 3000, 3: 3000 a 3500; 4: mas de 3500
  - *sexo*: sexo del recién nacido; 0: mujer, 1: varón
  - *ear*: oído; 0: derecho, 1: izquierdo
  - *orden*: orden de realización de prueba en el recién nacido; 1: primero, 2: segundo
  
- Variables de calidad de la prueba:
  - *noiselev*: nivel de ruido en dB SPL durante la realización de la prueba
  - *stimul*: intensidad del estímulo en dB SPL
  - *stabil*: estabilidad del estímulo en porcentaje
  - *tiempo test*: duración del test en segundos
  
- Variables de resultado de la prueba.
  - *respo*: Respuesta en dB SPL
  - *waverep*: Reproducibilidad de la onda resultante en porcentaje
  - *1repro*: Reproducibilidad de la banda 1.0 KHz
  - *2repro*: Reproducibilidad de la banda 2.0 KHz
  - *3repro*: Reproducibilidad de la banda 3.0 KHz
  - *4repro*: Reproducibilidad de la banda 4.0 KHz
  - *5repro*: Reproducibilidad de la banda 5.0 KHz

- *1resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 1.0 KHz en dB
- *2resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 2.0 KHz en dB
- *3resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 3.0 KHz en dB
- *4resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 4.0 KHz en dB
- *5resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 5.0 KHz en dB
  
- Variables del tratamiento antibiótico
  - *abtiemp*: tiempo de tratamiento en días
  - *abdosis*: dosis total de antibiótico en mg
  - *dosis acumulada*: dosis total administrada en mg.
  - *Dosisacumuladaporpeso1*: dosis total administrada de tobramicina en mg por peso en Kg.

### 3.3.1.2. Estudio estadístico realizado:

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación típica, mediana y rango. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje.

### **3.3.2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPO TOBRAMICINA Y GRUPO CONTROL**

#### **3.3.2.1. Variables comparadas**

Se compararán ambos grupos para todas las variables reflejadas en el estudio descriptivo del estudio.

#### **3.3.2.2. Estudio estadístico realizado:**

La comparación de medias se realizará por medio de la T de Student o test de Mann-Kolgomorov-Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se contrasta mediante el estadístico Chi-cuadrado. y la asociación entre variables cuantitativas se estudia con el coeficiente de correlación rho de Spearman.

### **3.3.3. ANÁLISIS ASOCIACION VARIABLES EN EL GRUPO TOBRAMICINA**

#### **3.3.3.1. Variables comparadas**

Se estudiará la asociación de las variables de respuesta con respecto a las siguientes variables:

- Variables demográficas:
  - *edad*: edad en días en el momento de la prueba
  - *pesnac*: peso al nacer en gramos
  
- Variables del tratamiento antibiótico

- *abtiemp*: tiempo de tratamiento en días
- *abdosis*: dosis total de antibiótico en mg
- *dosis acumulada*: dosis total administrada en mg.
- *Dosisacumuladaporpeso1*: dosis total administrada de tobramicina en mg por peso en Kg.

### **3.3.3.2. Estudio estadístico realizado:**

La asociación entre variables cualitativas se contrasta mediante el estadístico Chi-cuadrado. y la asociación entre variables cuantitativas se estudia con el coeficiente de correlación rho de Spearman

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Se estudiaron 93 neonatos divididos en dos grupos: el primer grupo denominado “Grupo tobramicina” lo componen 46 recién nacidos que habían recibido tratamiento con tobramicina (49,5%) y el segundo, denominado “grupo control”, 47 recién nacidos no habían recibido antibiótico (50,5%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Control	47	50,5	50,5	50,5
	Tobramicina	46	49,5	49,5	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 2: Distribución de los neonatos según el tratamiento

Dado que se realizó el registro de otoemisiones en cada uno de los dos oídos de cada niño, se estudiaron 186 oídos de los cuales 92 pertenecen a niños que habían sido tratados con tobramicina.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Control	94	50,5	50,5	50,5
	Tobramicina	92	49,5	49,5	100,0
	Total	186	100,0	100,0	

Tabla 3: distribución de los oídos según el tratamiento.

## 4.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

### 4.1.1.1. Variables continuas

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas estudiadas: edad, peso al nacer y edad gestacional. Los recién nacidos tenían entre 5 y 30 días en el momento de realizar la prueba ( $9,1 \pm 3,76$  días, mediana 8 días). La edad gestacional varió entre 36 y 44 semanas ( $39,11 \pm 2,0$  semanas, mediana 39 semanas) y el peso al nacer varió entre 2120 y 4615 gramos ( $3207 \pm 598$  g)

		Edad	Edad gestacional	Peso al nacer
N	Válidos	93	93	93
	Perdidos	0	0	0
Media		9,10	39,11	3207,53
Mediana		8,00	39,00	3200,00
Desv. típ.		3,768	2,040	598,537
Mínimo		5	34	2120
Máximo		30	44	4615

Tabla 4: Distribución de los neonatos según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos.

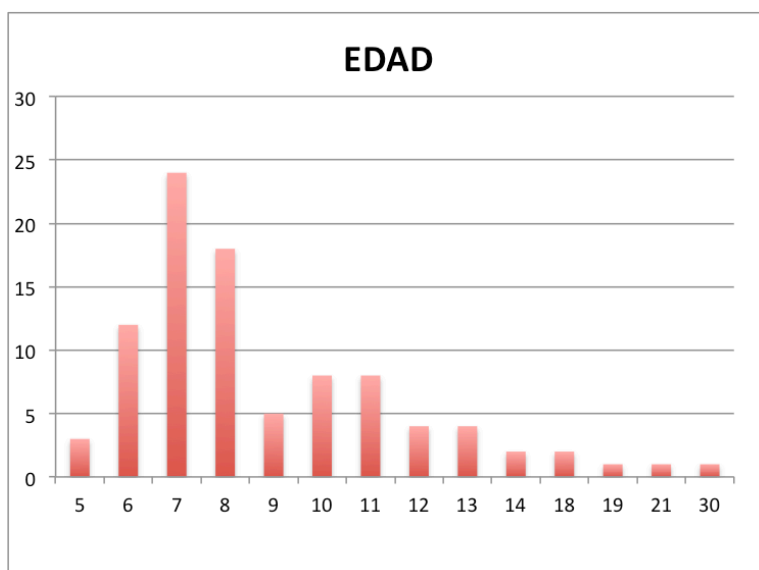


Figura 9: Gráfico que muestra la distribución de la muestra según la edad.



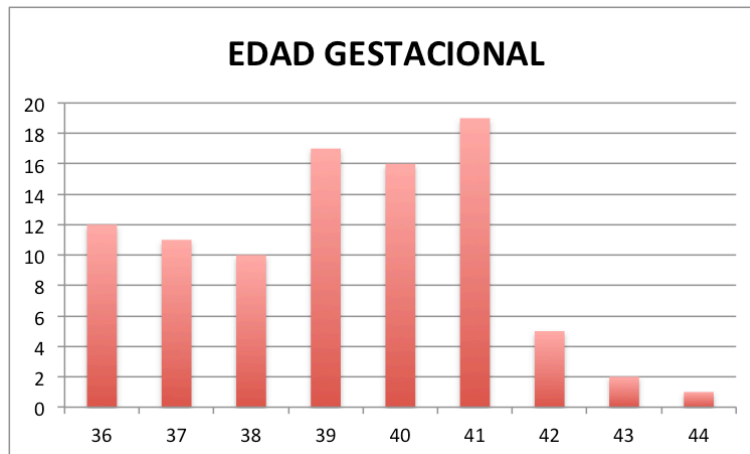


Figura 10: Gráfico que muestra la distribución de la muestra según la edad gestacional al nacer.

Dado el tamaño de la muestra, se realizó un análisis de la distribución muestral mediante la realización del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. El peso al nacer y la edad gestacional muestran una distribución normal.

		Edad	Edad gestacional	Peso al nacer
N		93	93	93
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	9,10	39,11	3207,53
	Desviación típica	3,768	2,040	598,537
Diferencias más extremas	Absoluta	,227	,131	,046
	Positiva	,227	,097	,046
	Negativa	-,173	-,131	-,044
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,193	1,268	,447
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,080	,988

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para edad, edad gestacional y peso al nacer.

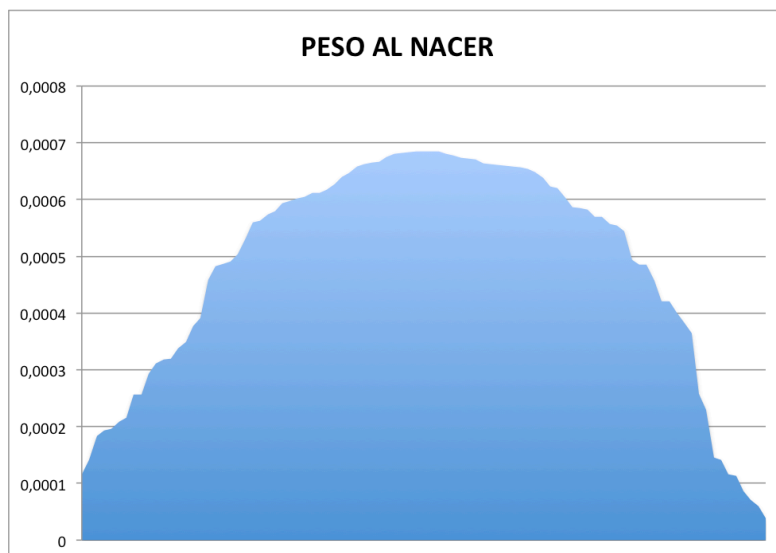


Figura 11: Gráfico que muestra la distribución del peso al nacer en la muestra.

En el grupo control los recién nacidos tenían entre 6 y 14 días en el momento de realizar la prueba (  $8,91 \pm 2,15$  días, mediana 8 días). La edad gestacional varió entre 36 y 44 semanas ( $38,89 \pm 2,43$  semanas, mediana 39 semanas) y el peso al nacer varió entre 2180 y 4520 gramos ( $3225 \pm 596$  g)

		Edad	Edad gestacional	Peso al nacer
N	Válidos	47	47	47
	Perdidos	0	0	0
	Media	8,91	38,89	3225,11
	Mediana	8,00	39,00	3236,00
	Desv. típ.	2,155	2,434	596,120
	Mínimo	6	36	2180
	Máximo	14	44	4502

Tabla 6: Distribución de los neonatos del grupo control según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos.

En el grupo de tobramicina los recién nacidos tenían entre 6 y 30 días en el momento de realizar la prueba (media:  $9,28 \pm 4,92$  días, mediana 8 días). La edad gestacional varió entre 36 y 42 semanas ( $39,33 \pm 1,56$  semanas, mediana 39 semanas) y el peso al nacer varió entre 2120 y 4615 gramos ( $3189 \pm 607$  g)

		Edad	Edad gestacional	Peso al nacer
N	Válidos	46	46	46
	Perdidos	0	0	0
Media		9,28	39,33	3189,57
Mediana		7,00	39,50	3187,50
Desv. típ.		4,920	1,536	607,048
Mínimo		7	36	2120
Máximo		30	42	4615

**Tabla 7: Distribución de los neonatos del grupo tobramicina según edad en días, edad gestacional en semanas y peso al nacer en gramos.**

Comprobamos que las muestras son homogéneas para estas variables. Para las variables con distribución no normal se utiliza la prueba no-paramétrica correspondiente para la comparación de medias (test de Mann-Whitney). Se objetiva que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad de los niños, por lo que las muestras son homogéneas respecto a la edad.

	AB	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	0	47	51,02	2398,00
	1	46	42,89	1973,00
	Total	93		

**Tabla 8: Rangos de la variable edad según el grupo (control vs tobramicina)**

	edad
U de Mann-Whitney	892,000
W de Wilcoxon	1973,000
Z	-1,473
Sig. asintót. (bilateral)	,141

**Tabla 9: Resultados del test de Mann-Whitney para la variable edad**

Para la comparación de medias de las variables edad gestacional y peso al nacer se utilizó el test paramétrico T-Student, tras comprobar que siguen una distribución

normal. Se obtiene como resultado diferencias no significativas, por lo que las muestras son homogéneas respecto a estas dos variables.

	AB	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad gestacional	0	47	38,89	2,434	,355
	1	46	39,33	1,536	,226
Peso al nacer	0	47	3225,11	596,120	86,953
	1	46	3189,57	607,048	89,504

**Tabla 10: Estadísticos de grupo para las variables “tembar” (edad gestacional) y “pesonac” (peso al nacer) según el tratamiento con tobramicina (AB)**

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
tembar	Varianzas iguales	14,00	,000	-1,02	91	,309	-,432	,423	-1,273	,408
	No varianzas iguales			-1,02	77,863	,308	-,432	,421	-1,271	,406
pesonac	Varianzas iguales	,003	,958	,285	91	,776	35,541	124,763	-212,284	283,367
	No varianzas iguales			,285	90,855	,776	35,541	124,787	-212,339	283,421

**Tabla 11: Prueba de muestras independientes para las variables “tembar” (edad gestacional) y “pesonac” (peso al nacer) según el tratamiento con tobramicina (AB)**

#### 4.1.1.2. Variables discretas

Se estudió la distribución de los recién nacidos según la categoría de peso al nacer y sexo. A cada neonato se le realizó una prueba en cada oído, por lo que la distribución por oído es 1:1.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	93	50,0	50,0	50,0
	1	93	50,0	50,0	100,0
	Total	186	100,0	100,0	

**Tabla 12: Estadísticos de grupo para la variable lateralidad según el tratamiento con tobramicina (AB: 0,1)**

La categorización de la variable “Peso al nacer” se realizó agrupando los valores en los siguientes grupos:

- Grupo 1: menos de 2500 g (14%)
- Grupo 2: 2500 a 3000 g (23,7%)
- Grupo 3: 3000 a 3500 g (32,3%)
- Grupo 4: mas de 3500 g (30,1%)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	13	14,0	14,0	14,0
	2	22	23,7	23,7	37,6
	3	30	32,3	32,3	69,9
	4	28	30,1	30,1	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 13: Estadísticos de grupo para la variable peso por categoría

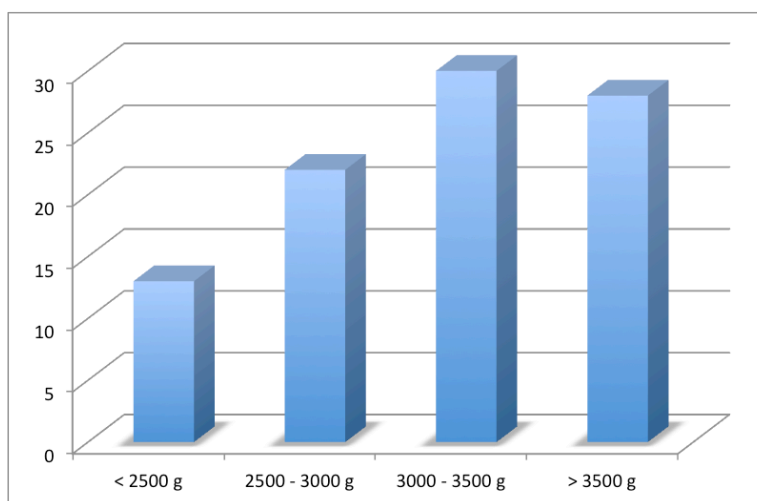


Figura 12: Gráfico que muestra la distribución de los recién nacidos según las categorías de peso.

Con respecto al sexo, en la muestra encontramos un mayor número de niños respecto a niñas (53,8 % vs 46,2%), que es similar en los dos grupos: en el grupo control 22 niñas (46,8 %) y 25 niños (53,2 %) y en el grupo tratado con tobramicina 21 niñas (45,6%) y 25 niños (54,4 %).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	43	46,2	46,2	46,2
	Varón	50	53,8	53,8	100,0
	Total	93	100,0	100,0	

Tabla 14: Estadísticos de grupo para la variable sexo

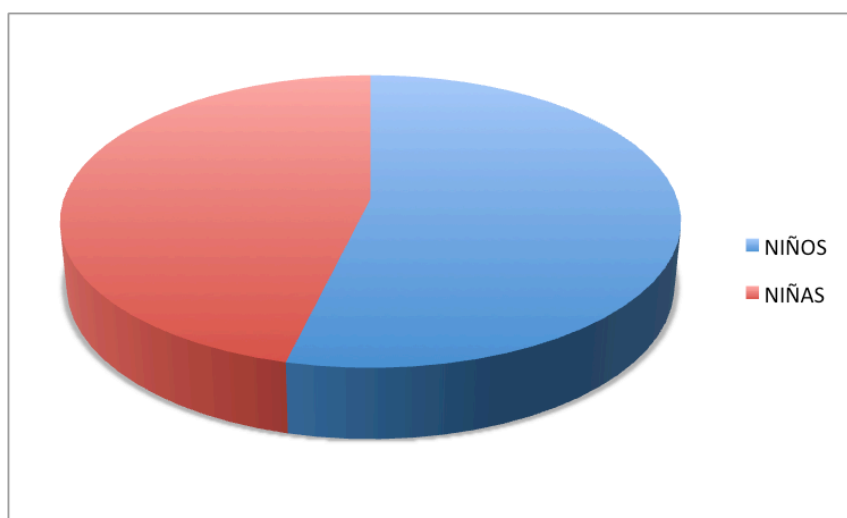


Figura 13: Gráfico que muestra la distribución de los neonatos según el sexo.

Estudiamos la posible asociación entre la exposición al fármaco (grupo tobramicina y grupo control) y las variables descritas en las tablas anteriores utilizando el test Chi-cuadrado. En ambos casos obtenemos que no existe asociación estadísticamente significativa. El 48,8% de las niñas y el 50,0% de los niños toman el fármaco. Respecto a las categorías de peso, el 53,8% de los niños con pesos inferiores a 2500g, el 50,0% de los niños con pesos entre 2500g y 3000g, el 50,0% con pesos entre 3000g y 3500g y el 46,4% de los niños con peso superior a 3500g toman tobramicina.

○ **Sexo**

			AB		Total
			No	Si	
sexo	Mujer	Recuento	22	21	43
		% dentro de sexo	51,2%	48,8%	100,0%
	Varón	Recuento	25	25	50
		% dentro de sexo	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Recuento	47	46	93
		% dentro de sexo	50,5%	49,5%	100,0%

**Tabla 15: Tabla de contingencia para la variable sexo con respecto al antibiótico**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,013 <sup>a</sup>	1	,911		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,013	1	,911		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,538
Asociación lineal por lineal	,012	1	,911		
N de casos válidos	93				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,27.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Tabla 16: Prueba de Chi.cuadrado para la variable sexo con respecto a antibiótico**

○ **Peso por categorías**

			AB		Total
			No	Si	
Peso por categoria	1	Recuento	6	7	13
		% dentro de peso por categoria	46,2%	53,8%	100,0%
	2	Recuento	11	11	22
		% dentro de peso por categoria	50,0%	50,0%	100,0%
	3	Recuento	15	15	30
		% dentro de peso por categoria	50,0%	50,0%	100,0%
	4	Recuento	15	13	28
		% dentro de peso por categoria	53,6%	46,4%	100,0%
Total		Recuento	47	46	93
		% dentro de peso por categoria	50,5%	49,5%	100,0%

Tabla 17: Tabla de contingencia para la variable peso por categoría con respecto al antibiótico

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,209 <sup>a</sup>	3	,976
Razón de verosimilitudes	,209	3	,976
Asociación lineal por lineal	,180	1	,671
N de casos válidos	93		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,43.

Tabla 18: Prueba de Chi.cuadrado para la variable peso por categoría con respecto a antibiótico



#### 4.1.2. VARIABLES DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Describimos a continuación el resultado del estudio de las variables del tratamiento recibido por los niños, en el grupo de neonatos tratados:

- *abdosis*: dosis de tobramicina administrada al día, en mg.
- *abtiempo*: tiempo de tratamiento efectuado en días
- *dosisacumulada*: miligramos de tobramicina administrados en total
- *dosisacumuladaporpeso*: miligramos de tobramicina administrados en total por peso al nacer en kilogramos

Los neonatos recibieron  $16,07 \pm 3,738$  mg de tobramicina al día durante  $7,11 \pm 1,48$  días. Esto supuso una dosis acumulada de  $114,7 \pm 37,80$  mg, lo que ajustado al peso  $36,03 \pm 10,1$  mg/Kg.

		abdosis	abtiemp	dosis acumulada	dosisacumulada porpeso
N	Válidos	46	46	46	46
	Perdidos	47	47	47	47
	Media	16,07	7,11	114,70	36,0380
	Mediana	16,00	7,00	106,50	33,9284
	Desv. típ.	3,738	1,418	37,803	10,19611
	Mínimo	6	5	42	21,83
	Máximo	29	11	232	64,99

Tabla 19: Estadísticos de las variables *abdosis* (dosis de antibiótico al día en mg), *abtiempo* (tiempo de tratamiento en días), *dosis acumulada* (dosis total administrada durante el tratamiento) y *dosisacumuladaporpeso* (dosis acumulada en mg partido por peso en kg).

##### 4.1.2.1. Dosis de antibiótico

La dosis de antibiótico al día utilizada (en dos dosis) es función del peso del recién nacido en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis utilizada no es el valor exacto de dosis por kilo multiplicado por peso del recién nacido, sino que se ajustaba para su administración a valores normales. Los neonatos recibieron  $16,07 \pm 3,73$  mg de tobramicina de media al día.

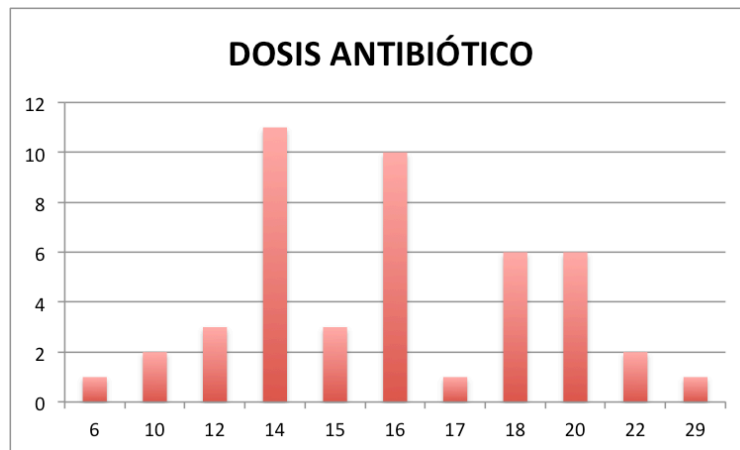


Figura 14: Gráfico que muestra en número de pacientes tratados según la dosis de antibiótico. La dosis de antibiótico utilizada no es el valor exacto de dosis por kilo multiplicado por peso del recién nacido, sino que se ajustaba para su administración a valores normales.

#### 4.1.2.2. Duración del tratamiento

Se estableció la duración del tratamiento en días. Los neonatos fueron tratados una media de  $7,11 \pm 1,48$  días.

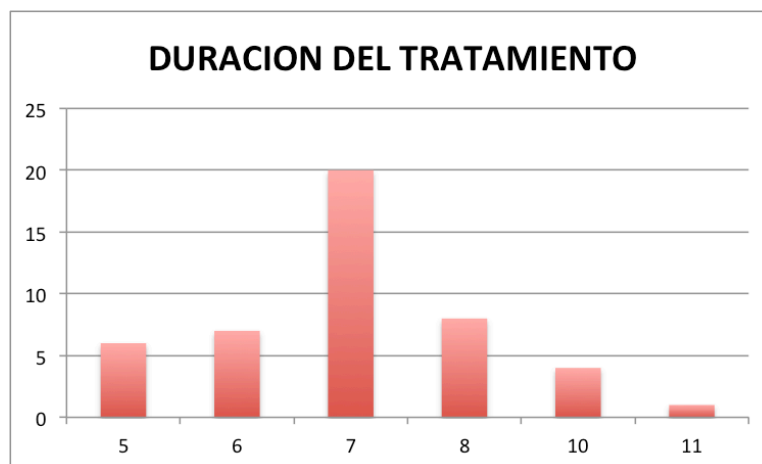


Figura 15: Gráfico que muestra la distribución de los niños tratados según el tiempo de tratamiento.

#### 4.1.2.3. Dosis Acumulada

Se calculó la dosis total de antibiótico utilizada. Este valor no es exactamente el producto de la dosis diaria por el tiempo de tratamiento sino la dosis administrada en cada infusión por el número de dosis. La media de dosis administrada fue de  $114,7 \pm 37,80$  mg.

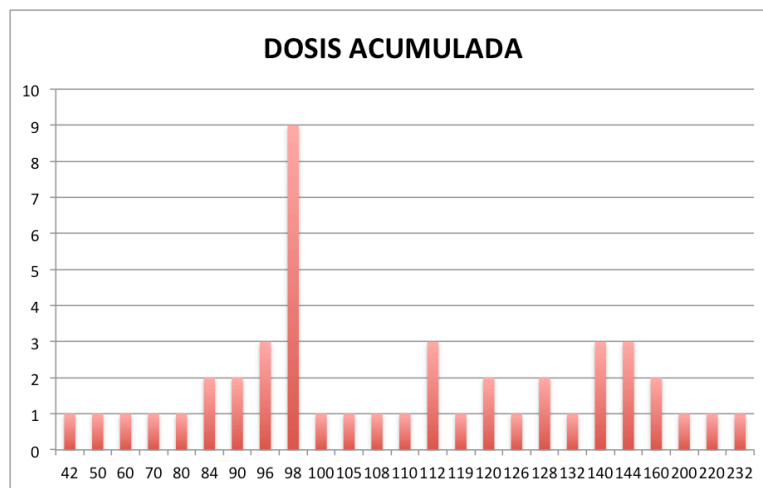


Figura 16: Gráfico que muestra la distribución de los niños tratados con antibiótico según la dosis total administrada durante el tratamiento.

#### 4.1.2.4. Dosis acumulada por peso

Se calculó la dosis total de antibiótico utilizada por peso del niño. La media de dosis administrada fue de  $36,03 \pm 10,19$  mg. La distribución de esta variable presenta una agregación entre 30 y 35 mg/kg

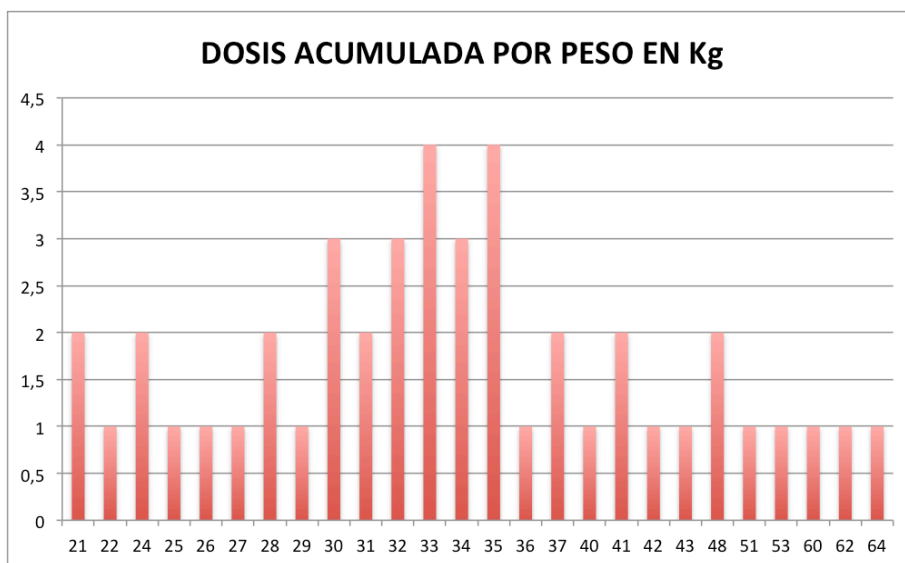


Figura 17: Gráfico que muestra la distribución de dosis total de tobramicina administrada al neonato por kilogramo de peso.

#### 4.1.3. VARIABLES DE CALIDAD

Para aceptar como válido un registro, el registro debe ser obtenido en condiciones aceptables, medidas mediante parámetros de calidad de la prueba. Todos los registros cumplieron estos parámetros. Realizamos el estudio de estos parámetros para

comprobar que las muestras (tratados y no tratados) son homogéneas para estas variables. La unidad de análisis es el oído.

Las variables estudiadas son:

- “*noiselev*”: nivel de ruido en dB durante la realización de la prueba
- “*nnoise*”: numero de registros recogidos por encima del nivel de ruido
- “*stimul*”: intensidad del estímulo en dB
- “*stabil*”: estabilidad del estímulo en porcentaje
- “*tiempo test*”: duración del test en segundos

En el grupo control, el nivel de ruido registrado durante la prueba fue de  $36,35 \pm 1,74$  dB, se rechazaron  $252,89 \pm 225,19$  respuestas por estar sobre el nivel máximo de ruido. El estímulo utilizado fue  $82,19 \pm 1,36$  dB con una estabilidad del  $91,61 \pm 3,80\%$ . La duración de la prueba fue de  $79,67 \pm 54,9$  segundos.

		noiselev	nnoise	stimul	stabil	tiempo test
N	Válidos	94	94	94	94	94
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		36,35	252,89	82,19	91,61	85,05
Mediana		36,00	183,00	82,00	92,00	68,50
Desv. típ.		1,764	225,189	1,362	3,796	46,731
Mínimo		32	29	79	85	50
Máximo		39	823	87	98	297

**Tabla 20: Estadísticos de grupo para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nnoise (número de respuestas rechazadas), stimul (intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje) y tiempo de test en el grupo control**

En el grupo de niños tratados con antibiótico el nivel de ruido registrado durante la prueba fue de  $36,77 \pm 1,17$  dB, rechazándose  $248,1 \pm 163$  respuestas por estar sobre el nivel máximo de ruido. El estímulo utilizado fue  $82,14 \pm 1,06$  dB con una estabilidad del  $93,04 \pm 4,03\%$ . La duración de la prueba fue de  $85,05 \pm 68,5$  segundos.

		noiselev	nnoise	stimul	stabil	tiempo test
N	Válidos	92	92	92	92	92
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		36,77	248,15	82,14	93,04	79,67
Mediana		37,00	163,50	82,00	93,00	73,00
Desv. típ.		1,178	224,673	1,065	4,038	54,968
Mínimo		34	3	79	85	42
Máximo		39	774	87	100	290

**Tabla 21: Estadísticos de grupo para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nnoise (número de respuestas rechazadas), stimul (intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje) y tiempo de test en el grupo tobramicina**

Realizamos el test paramétrico T-Student para comprobar igualdad de medias en las variables estudiadas. Encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto si toman o no el fármaco en el nivel de ruido durante la prueba, en el número de registros rechazados por ruido, en la intensidad del estímulo y en la duración del test. Sin embargo, encontramos diferencias significativas en la variable “stabil” estabilidad del estímulo ( $91,61 \pm 3,80$  vs.  $93,04 \pm 4,03$ ,  $p=0,13$ )

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
noiselev	Varianzas iguales	14,878	,000	-1,90	184	,058	-,421	,220	-,856	,014
	No varianzas iguales			-1,916	162,536	,057	-,421	,220	-,854	,013
nquiet	Varianzas iguales	22,545	,000	-2,861	184	,005	-5,495	1,921	-9,284	-1,705
	No varianzas iguales			-2,869	172,219	,005	-5,495	1,915	-9,275	-1,715
nnoise	Varianzas iguales	,001	,981	,144	184	,886	4,741	32,988	-60,342	69,824
	No varianzas iguales			,144	183,931	,886	4,741	32,987	-60,340	69,823
stimul	Varianzas iguales	6,288	,013	,280	184	,780	,050	,180	-,304	,404
	No varianzas iguales			,280	175,472	,780	,050	,179	-,303	,404
stabil	Varianzas iguales	,218	,641	-2,501	184	,013	-1,437	,575	-2,571	-,304
	No varianzas iguales			-2,500	182,735	,013	-1,437	,575	-2,571	-,303
tiempo test	Varianzas iguales	1,098	,296	-,719	184	,473	-5,384	7,488	-20,158	9,390
	No varianzas iguales			-,720	180,483	,472	-5,384	7,475	-20,134	9,366

**Tabla 22: Prueba de muestras independientes para las variables noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas), stimul (intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje)**

#### 4.1.4. VARIABLES DE RESPUESTA

Tomando como criterios de identificación de otoemisión acústica transitoria reproductibilidad global superior al 56% y repuesta superior a 7,3 dB en tres bandas frecuenciales y reproductibilidad mayor del 50% en dichas bandas. Se identificaron otoemisiones en todos los niños testados (100%).

Se estudiaron las siguientes variables:

- *respo*: Respuesta en dB SPL
- *waverep*: Reproductibilidad de la onda resultante en porcentaje
- *1repro*: Reproductibilidad de la banda 1.0 KHz
- *2repro*: Reproductibilidad de la banda 2.0 KHz
- *3repro*: Reproductibilidad de la banda 3.0 KHz
- *4repro*: Reproductibilidad de la banda 4.0 KHz
- *5repro*: Reproductibilidad de la banda 5.0 KHz
- *1resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 1.0 KHz en dB
- *2resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 2.0 KHz en dB
- *3resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 3.0 KHz en dB
- *4resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 4.0 KHz en dB
- *5resp*: Respuesta (relación señal/ruido) en la banda 5.0 KHz en dB

##### 4.1.4.1. Grupo control

Los resultados obtenidos en los niños del grupo control (no tratados con tobramicina) nos indican una intensidad de respuesta de  $16,34 \pm 5,4$  dB ("*Respo*"). La reproductibilidad obtenida fue del  $89,17 \pm 9,05$  % ("*Repro*")

		Respo	Repro
N	Válidos	94	94
	Perdidos	0	0
Media		20,34	89,17
Mediana		20,00	93,00
Desv. típ.		5,459	9,054
Mínimo		9	56
Máximo		31	100

**Tabla 23: Estadísticos de grupo control para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje)**

Se registraron las respuestas según las distintas bandas de frecuencia en las que el sistema divide la respuesta total obteniendo los siguientes resultados en dB SPL:

		1respo	2respo	3respo	4respo	5respo
N	Válidos	94	94	94	94	94
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		6,16	14,98	19,35	20,01	9,76
Mediana		5,00	15,50	20,00	20,00	8,50
Desv. típ.		5,208	6,941	6,256	6,663	6,974
Mínimo		-4	-4	0	2	-5
Máximo		21	29	29	33	24

**Tabla 24: Estadísticos del grupo control para las variables 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hz)**

También se recogió la reproductibilidad en cada una de las bandas de frecuencia, con los siguientes resultados, en porcentaje:

		1repro	2repro	3repro	4repro	5repro
N	Válidos	94	94	94	94	94
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		53,67	85,59	92,18	92,98	65,86
Mediana		63,00	93,00	95,00	96,00	81,50
Desv. típ.		34,644	20,311	8,198	7,939	36,953
Mínimo		0	0	56	59	-3
Máximo		98	100	100	100	100

**Tabla 25: Estadísticos del grupo control para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz)**

#### 4.1.4.2. Grupo tratado con antibiótico

Los resultados obtenidos en los niños del grupo tratado con tobramicina nos indican una intensidad de respuesta de  $16,17 \pm 5,10$  dB. La reproductibilidad obtenida fue del  $90,15 \pm 8,05$  %.

		Respo	Repro
N	Válidos	92	92
	Perdidos	0	0
Media		20,17	90,15
Mediana		20,00	93,00
Desv. típ.		5,102	8,595
Mínimo		4	56
Máximo		28	99

**Tabla 26: Estadísticos de grupo tobramicina para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje)**

Se registraron las respuestas (ratio señal ruido) según las distintas bandas de frecuencia en las que el sistema divide la respuesta total obteniendo los siguientes resultados en dB SPL:

		1repro	2repro	3repro	4repro	5repro
N	Válidos	92	92	92	92	92
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		54,26	86,85	93,58	93,78	66,46
Mediana		64,00	94,00	97,00	97,00	82,50
Desv. típ.		35,259	20,410	7,695	7,947	37,681
Mínimo		0	0	57	60	0
Máximo		98	99	99	99	99

**Tabla 27: Estadísticos del grupo control para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz)**

También se recogió la reproductibilidad en cada una de las bandas de frecuencia, con los siguientes resultados, en porcentaje:



	1resp	2resp	3resp	4resp	5resp
N Válidos	92	92	92	92	92
Perdidos	0	0	0	0	0
Media	6,32	15,22	19,11	19,86	9,88
Mediana	5,00	16,00	20,00	20,00	9,00
Desv. típ.	5,120	6,550	5,788	6,210	6,722
Mínimo	-3	-4	1	2	-5
Máximo	19	28	27	29	24

**Tabla 28: Estadísticos del grupo tobramicina para las variables 1resp (respuesta en 1 kHz), 2resp (respuesta en 2KHz), 3resp (respuesta en 3KHz), 4resp (respuesta en 4KHz) y 5resp (respuesta en 5Hhz)**

## 4.2. ESTUDIO COMPARATIVO

### 4.2.1. GRUPO CON ANTIBIÓTICO FRENTE A GRUPO SIN ANTIBIÓTICO

La prevalencia de las otoemisiones, siguiendo los criterios de Kemp (93) es del 100 % para ambos grupos, por lo que no se realiza estudio.

Realizamos un estudio comparativo de las diferentes medidas de la respuesta entre el grupo tratado con antibióticos y el grupo control. Para lo cual establecemos la siguiente hipótesis para cada variable:

Ho:  $\mu$  CONTROL =  $\mu$  TOBRAMICINA

(No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias)

H1:  $\mu$  CONTROL  $\neq$   $\mu$  TOBRAMICINA

(las medias difieren).

No encontramos diferencias significativas en la respuesta total ni reproductibilidad total.

		Test Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Respo	Varianzas iguales	,412	,522	,215	184	,830	,167	,775	-1,363	1,696
	No varianzas iguales			,215	183,615	,830	,167	,775	-1,362	1,695
Repro	Varianzas iguales	,397	,529	-,758	184	,449	-,982	1,295	-3,537	1,573
	No varianzas iguales			-,759	183,830	,449	-,982	1,294	-3,535	1,571

**Tabla 29: Prueba de muestras independientes para las variables respo (respuesta total en dB) y repro (reproductibilidad total en porcentaje)**

Con respecto a la respuesta (señal/ruido) medida por bandas de frecuencia, tampoco obtenemos ninguna diferencia significativa

		Test Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
1resp	Varianzas iguales	,043	,836	-,115	184	,908	-,591	5,126	-10,703	9,522
	No varianzas iguales			-,115	183,717	,908	-,591	5,127	-10,705	9,524
2 resp	Varianzas iguales	,002	,968	-,423	184	,673	-1,263	2,986	-7,154	4,628
	No varianzas iguales			-,423	183,871	,673	-1,263	2,986	-7,154	4,629
3resp	Varianzas iguales	,055	,815	-1,19	184	,233	-1,395	1,166	-3,696	,906
	No varianzas iguales			-1,19	183,682	,233	-1,395	1,166	-3,695	,904
4resp	Varianzas iguales	,000	,982	-,690	184	,491	-,804	1,165	-3,102	1,494
	No varianzas iguales			-,690	183,906	,491	-,804	1,165	-3,102	1,494
5resp	Varianzas iguales	,065	,799	-,109	184	,914	-,595	5,472	-11,392	10,202
	No varianzas iguales			-,109	183,689	,914	-,595	5,474	-11,394	10,204

**Tabla 30: Prueba de muestras independientes para las variables 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hz)**

Con respecto a la reproductibilidad según las diferentes bandas de frecuencia tampoco se encuentran diferencias significativas

		Test Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
1KHz	Varianzas iguales	,026	,872	-,205	184	,837	-,156	,757	-1,650	1,339
	No varianzas iguales			-,206	183,996	,837	-,156	,757	-1,650	1,339
2 KHz	Varianzas iguales	,214	,644	-,241	184	,810	-,239	,990	-2,192	1,714
	No varianzas iguales			-,241	183,758	,810	-,239	,989	-2,191	1,713
3 KHz	Varianzas iguales	,539	,464	,274	184	,784	,242	,884	-1,502	1,987
	No varianzas iguales			,274	183,426	,784	,242	,883	-1,501	1,985
4 KHz	Varianzas iguales	,296	,587	,161	184	,872	,152	,945	-1,712	2,016
	No varianzas iguales			,161	183,563	,872	,152	,944	-1,711	2,015
5 KHz	Varianzas iguales	,427	,514	-,125	184	,901	-,125	1,005	-2,107	1,857
	No varianzas iguales			-,125	183,957	,901	-,125	1,004	-2,106	1,856

**Tabla 31: prueba de muestras independientes para las siguientes variables, en porcentaje: 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz)**

## 4.2.2. GRUPO OÍDO DERECHO FRENTE A OÍDO IZQUIERDO

### 4.2.2.1. Análisis respecto a las variables de calidad de la prueba

Realizamos el test de igualdad de medias. Objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros de calidad de la prueba respecto a lateralidad. Encontramos que las muestras son homogéneas para todos los factores estudiados.

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
noiselev	Varianzas iguales	,258	,612	-1,066	184	,288	-,237	,222	-,674	,201
	No varianzas iguales			-1,066	183,865	,288	-,237	,222	-,674	,201
nquiet	Varianzas iguales	7,531	,007	1,371	184	,172	2,677	1,953	-1,176	6,531
	No varianzas iguales			1,371	174,126	,172	2,677	1,953	-1,177	6,532
nnoise	Varianzas iguales	,203	,653	-,263	184	,793	-8,667	32,982	-73,737	56,404
	No varianzas iguales			-,263	183,768	,793	-8,667	32,982	-73,738	56,405
stimul	Varianzas iguales	,735	,392	-,060	184	,952	-,011	,180	-,365	,343
	No varianzas iguales			-,060	181,942	,952	-,011	,180	-,365	,344
stabil	Varianzas iguales	,035	,852	,276	184	,783	,161	,584	-,991	1,314
	No varianzas iguales			,276	183,938	,783	,161	,584	-,991	1,314
tiempo test	Varianzas iguales	,024	,877	-,037	184	,970	-,280	7,498	-15,073	14,514
	No varianzas iguales			-,037	183,976	,970	-,280	7,498	-15,074	14,514

**Tabla 32: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas) stimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje)**

### 4.2.2.2. Análisis respecto a las variables de respuesta de la prueba

Realizamos un estudio comparativo de las diferentes medidas de la respuesta entre el oído derecho y el oído izquierdo. Objetivamos que no existen diferencias significativas en las variables respuesta teniendo en cuenta la lateralidad.

		Test Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
respo	Varianzas iguales	,004	,947	-	184	,740	-,258	,775	-1,787	1,271
	No varianzas iguales			,333	183,433	,740	-,258	,775	-1,787	1,271
waverep	Varianzas iguales	,180	,672	,265	184	,791	,344	1,297	-2,214	2,902
	No varianzas iguales			,265	181,877	,791	,344	1,297	-2,214	2,902
1repro	Varianzas iguales	,235	,628	-	184	,752	-1,624	5,124	-11,733	8,486
	No varianzas iguales			,317	183,876	,752	-1,624	5,124	-11,733	8,486
2repro	Varianzas iguales	,024	,878	,047	184	,963	,140	2,987	-5,754	6,033
	No varianzas iguales			,047	183,827	,963	,140	2,987	-5,754	6,033
3repro	Varianzas iguales	,006	,940	,276	184	,783	,323	1,171	-1,987	2,632
	No varianzas iguales			,276	182,820	,783	,323	1,171	-1,987	2,632
4repro	Varianzas iguales	1,671	,198	-	184	,507	-,774	1,165	-3,073	1,524
	No varianzas iguales			,665	178,729	,507	-,774	1,165	-3,073	1,525
5repro	Varianzas iguales	,271	,604	,375	184	,708	2,054	5,470	-8,739	12,846
	No varianzas iguales			,375	183,910	,708	2,054	5,470	-8,739	12,846
1resp	Varianzas iguales	,226	,635	-	184	,799	-,194	,757	-1,688	1,301
	No varianzas iguales			,256	183,845	,799	-,194	,757	-1,688	1,301
2resp	Varianzas iguales	,178	,674	-	184	,728	-,344	,990	-2,297	1,609
	No varianzas iguales			,348	183,539	,728	-,344	,990	-2,297	1,609
3resp	Varianzas iguales	,239	,626	,109	184	,913	,097	,884	-1,648	1,841
	No varianzas iguales			,109	183,274	,913	,097	,884	-1,648	1,841
4resp	Varianzas iguales	,083	,774	-	184	,666	-,409	,944	-2,272	1,455
	No varianzas iguales			,433	183,997	,666	-,409	,944	-2,272	1,455
5resp	Varianzas iguales	,008	,929	,471	184	,638	,473	1,004	-1,508	2,454
	No varianzas iguales			,471	183,997	,638	,473	1,004	-1,508	2,454

**Tabla 33: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: respo (respuesta total en dB) , repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1repro (respuesta en 1 kHz), 2repro (respuesta en 2KHz), 3repro (respuesta en 3KHz), 4repro (respuesta en 4KHz) y 5repro (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz)**

### 4.2.3. GRUPO PRIMER OÍDO FRENTE A SEGUNDO OÍDO

El orden de las pruebas también puede alterar el resultado por lo que se estudia . Se realizó el test en el oído derecho antes que en el izquierdo en 39 niños (41%) y el orden fue inverso en 54 niños (59%).

#### 4.2.3.1. Análisis de las variables de calidad de la prueba según el orden de la prueba

Comparamos los valores medios de las variables de calidad respecto al orden, verificando que no existen diferencias estadísticamente significativas por lo que las muestras son homogéneas para todos los factores estudiados.

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
noiselev	Varianzas iguales	4,705	,031	1,655	184	,100	,366	,221	-,070	,801
	No varianzas iguales			1,655	179,520	,100	,366	,221	-,070	,802
nquiet	Varianzas iguales	10,163	,002	-1,49	184	,137	-2,914	1,951	-6,764	,936
	No varianzas iguales			-1,49	167,333	,137	-2,914	1,951	-6,766	,938
nnoise	Varianzas iguales	,026	,873	,126	184	,900	4,151	32,986	-60,930	69,231
	No varianzas iguales			,126	183,642	,900	4,151	32,986	-60,930	69,231
stimul	Varianzas iguales	,309	,579	,300	184	,765	,054	,180	-,300	,408
	No varianzas iguales			,300	183,892	,765	,054	,180	-,300	,408
stabil	Varianzas iguales	2,544	,112	-,166	184	,869	-,097	,584	-1,249	1,056
	No varianzas iguales			-,166	181,050	,869	-,097	,584	-1,249	1,056
tiempo test	Varianzas iguales	,408	,524	,209	184	,834	1,570	7,498	-13,222	16,362
	No varianzas iguales			,209	183,955	,834	1,570	7,498	-13,222	16,362

Tabla 34: Tabla 35: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: noiselev (nivel de ruido en dB), nquiet (numero de repuestas por debajo del nivel de ruido), nnoise (número de respuestas rechazadas), estimul(intensidad del estímulo en dB), stabil (estabilidad del estímulo durante la prueba en porcentaje)

### 4.2.3.2. Análisis de las variables respuesta de la prueba según el orden de la prueba

Realizamos un estudio comparativo de las diferentes medidas de la respuesta entre el la primera prueba y la segunda prueba. Objetivamos que no existen diferencias significativas en los valores medios de las variables respuesta según el orden establecido.

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
respo	Varianzas iguales	,770	,381	,166	184	,868	,129	,775	-1,400	1,658
	No varianzas iguales			,166	180,834	,868	,129	,775	-1,400	1,659
waverep	Varianzas iguales	4,771	,030	,914	184	,362	1,183	1,294	-1,370	3,736
	No varianzas iguales			,914	171,482	,362	1,183	1,294	-1,371	3,737
1repro	Varianzas iguales	,003	,955	-,531	184	,596	-2,720	5,122	-12,825	7,384
	No varianzas iguales			-,531	183,998	,596	-2,720	5,122	-12,825	7,384
2repro	Varianzas iguales	,072	,788	-,097	184	,923	-,290	2,987	-6,184	5,603
	No varianzas iguales			-,097	179,883	,923	-,290	2,987	-6,184	5,604
3repro	Varianzas iguales	2,115	,148	1,050	184	,295	1,226	1,167	-1,077	3,529
	No varianzas iguales			1,050	177,693	,295	1,226	1,167	-1,078	3,529
4repro	Varianzas iguales	4,743	,031	1,073	184	,285	1,247	1,163	-1,047	3,541
	No varianzas iguales			1,073	172,059	,285	1,247	1,163	-1,048	3,542
5repro	Varianzas iguales	3,362	,068	,892	184	,374	4,871	5,461	-5,902	15,644
	No varianzas iguales			,892	182,349	,374	4,871	5,461	-5,903	15,645
1resp	Varianzas iguales	,178	,674	-,540	184	,590	-,409	,757	-1,902	1,085
	No varianzas iguales			-,540	183,774	,590	-,409	,757	-1,902	1,085
2resp	Varianzas iguales	,209	,648	-,500	184	,618	-,495	,989	-2,447	1,457
	No varianzas iguales			-,500	183,982	,618	-,495	,989	-2,447	1,457
3resp	Varianzas iguales	1,406	,237	,963	184	,337	,849	,882	-,891	2,590
	No varianzas iguales			,963	181,611	,337	,849	,882	-,891	2,590
4resp	Varianzas iguales	,871	,352	,615	184	,539	,581	,944	-1,282	2,443
	No varianzas iguales			,615	181,921	,539	,581	,944	-1,282	2,443
5resp	Varianzas iguales	,000	,988	,858	184	,392	,860	1,003	-1,118	2,838
	No varianzas iguales			,858	183,931	,392	,860	1,003	-1,118	2,838

Tabla 36: Prueba de muestras independientes para las siguientes variables: respo (respuesta total en dB) , repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1repro (respuesta en 1 kHz), 2repro (respuesta en 2KHz), 3repro (respuesta en 3KHz), 4repro (respuesta en 4KHz) y 5repro (respuesta en 5Hz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz), 5repro (reproductibilidad en 5KHz)

### 4.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y RESPUESTA

$H_0$ : No existe correlación lineal entre la amplitud y reproductibilidad de las otoemisiones acústicas provocadas por clic y la dosis de tratamiento y duración del tratamiento con tobramicina en recién nacidos

$H_1$ : Existe correlación lineal entre la amplitud y reproductibilidad de las otoemisiones acústicas provocadas por clic y la dosis y duración del tratamiento con tobramicina en recién nacidos

#### 4.3.1. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y RESPUESTA TOTAL

Estudiamos ahora como varía la respuesta en relación a los valores del tratamiento antibiótico en el grupo de niños tratados. Primero, estudiamos la distribución de las variables implicadas para saber si ésta es normal o no.

	respo	abdosis	abtiemp	dosis acumulada	Dosis Acumulada porpeso1
N	92	92	92	92	92
Parámetros normales <sup>a,b</sup>					
Media	20,17	16,07	7,11	114,70	36,0380
Desviación típica	5,102	3,718	1,410	37,595	10,13993
Diferencias más extremas					
Absoluta	,067	,159	,248	,137	,185
Positiva	,067	,159	,248	,137	,185
Negativa	-,063	-,159	-,187	-,114	-,081
Z de Kolmogorov-Smirnov	,644	1,527	2,380	1,317	1,771
Sig. asintót. (bilateral)	,801	,019	,000	,062	,004

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

**Tabla 37: Prueba de Kolmogorof-Smirnoff para las variables respo (respuesta total en dB), abdosis (dosis de antibiótico al día en mg), abtiemp (tiempo de tratamiento en días), dosis acumulada (dosis total administrada durante el tratamiento) y dosisacumuladaporpeso (dosis acumulada en mg partido por peso en kilos)**



Según la prueba de Kolmogorov-Smirnof, la respuesta total (“Respo”) y la dosis acumulada presentan una distribución normal, mientras que el resto de variables no, por lo que debemos utilizar una prueba no paramétrica para el estudio de correlación, en este caso, el test de Spearman.

Entre la respuesta total y la dosis diaria de antibiótico no se encuentran correlaciones significativas (Rho=0,068, p=0,521)

			respo	abdosis
Rho de Spearman	respo	Coefficiente de correlación	1,000	,068
		Sig. (bilateral)	.	,521
		N	92	92
	abdosis	Coefficiente de correlación	,068	1,000
		Sig. (bilateral)	,521	.
		N	92	92

Tabla 38: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abdosis (dosis diaria de antibiótico en mg)

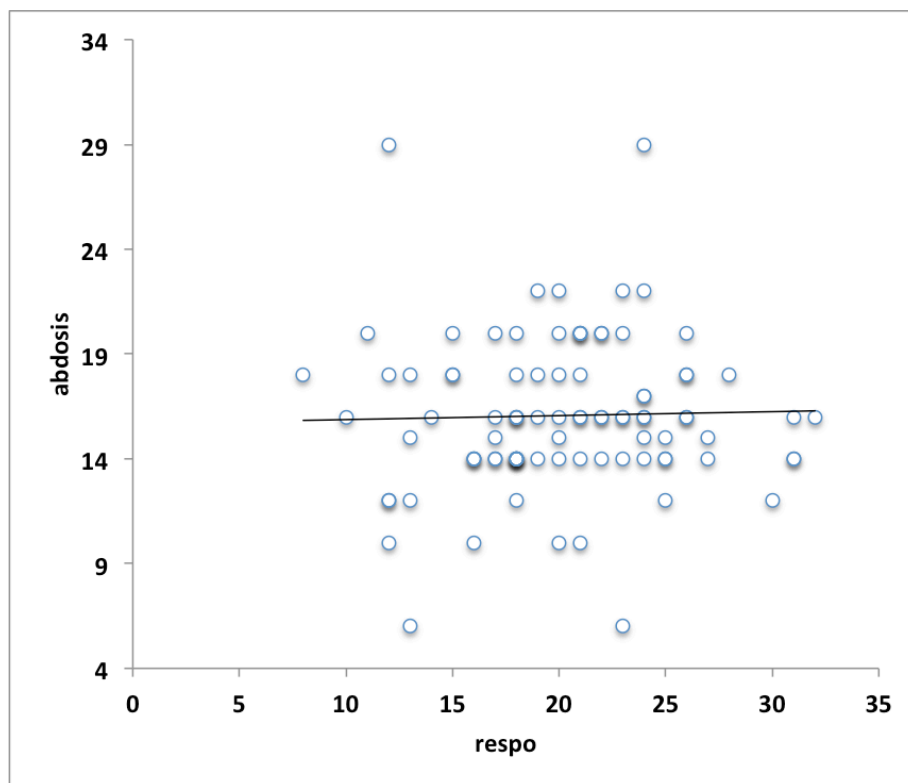


Figura 18: Gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abdosis (dosis diaria de antibiótico en mg)

Entre la respuesta total y el tiempo de tratamiento antibiótico, tampoco se encuentran correlaciones estadísticamente significativas (Rho= 0,26, p=0,805)

			respo	abtiemp
Rho de Spearman	respo	Coefficiente de correlación	1,000	,026
		Sig. (bilateral)	.	,805
		N	92	92
	abtiemp	Coefficiente de correlación	,026	1,000
		Sig. (bilateral)	,805	.
		N	92	92

Tabla 39: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abtiemp (días de tratamiento antibiótico)

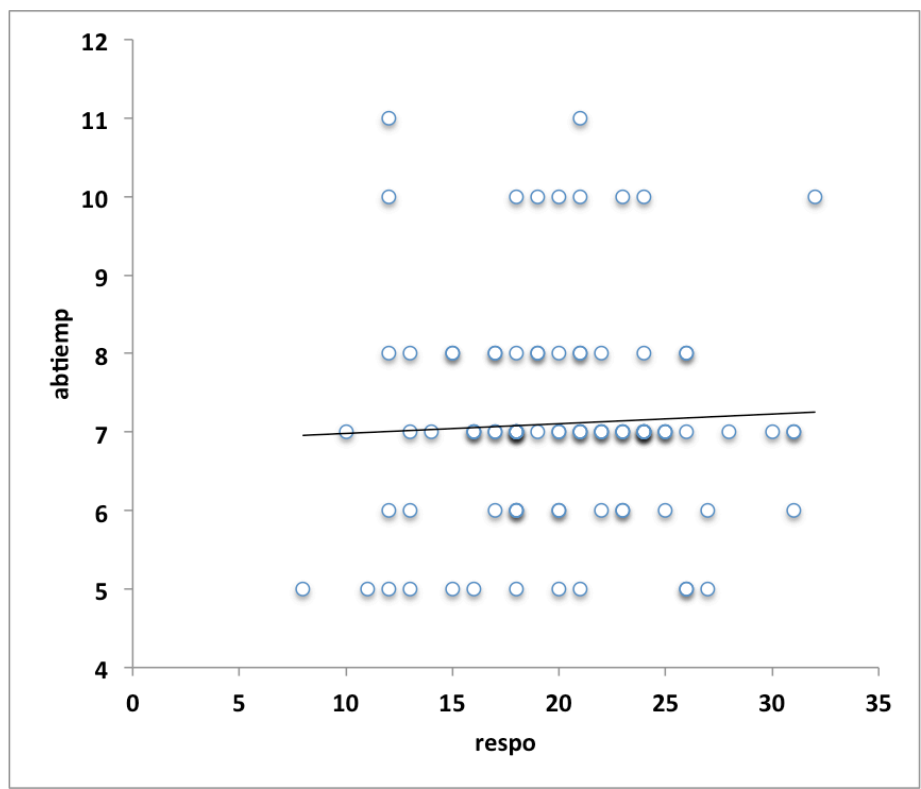


Figura 19: Gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y abtiemp (días de tratamiento antibiótico)

Entre la respuesta total y la dosis acumulada, no se encuentra correlación significativa (rho=0,21 y p=0,846)

			respo	dosis acumulada
Rho de Spearman	respo	Coeficiente de correlación	1,000	,021
		Sig. (bilateral)	.	,846
		N	92	92
	dosis acumulada	Coeficiente de correlación	,021	1,000
		Sig. (bilateral)	,846	.
		N	92	92

Tabla 40: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosis acumulada (dosis total administrada en mg)

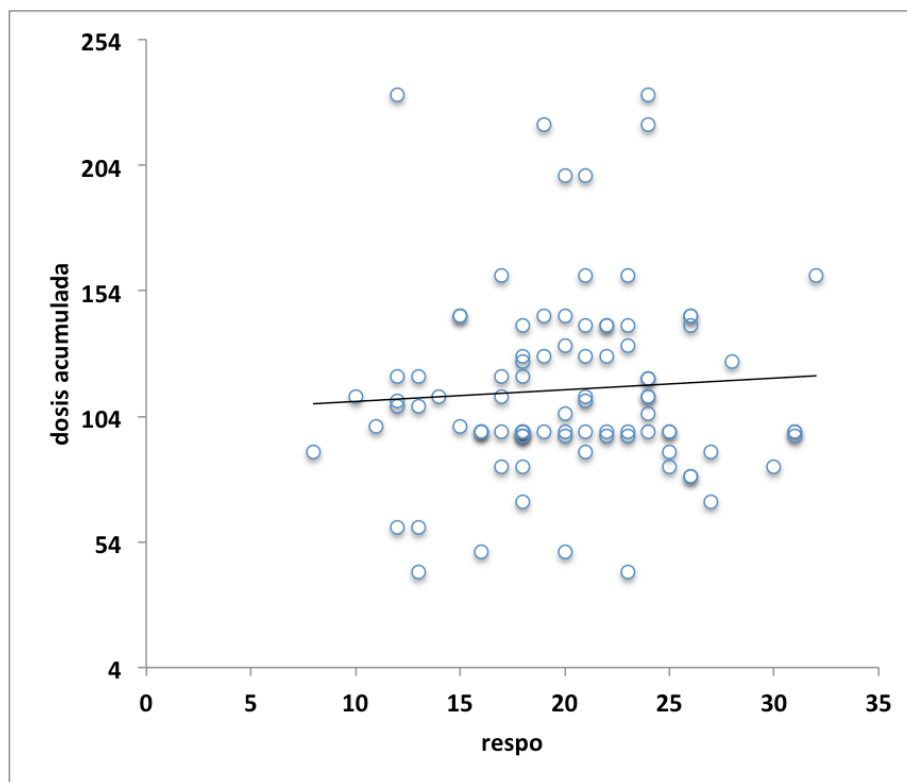


Figura 20: Gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosis acumulada (dosis total administrada en mg)

Entre la respuesta total y la dosis acumulada por peso, no se encuentra correlación estadísticamente significativa ( $Rho=-0,14$ ,  $p=0,897$ )

		respo	Dosisacumuladaporpeso1
Rho de Spearman	respo	1,000	-,014
	Coeficiente de correlación		
	Sig. (bilateral)	.	,897
	N	92	92
dosisacumuladaporpeso1	respo	-,014	1,000
	Coeficiente de correlación		
	Sig. (bilateral)	,897	.
	N	92	92

Tabla 41: Correlación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosisacumuladaporpeso (dosis total administrada en mg por peso en kilogramos)

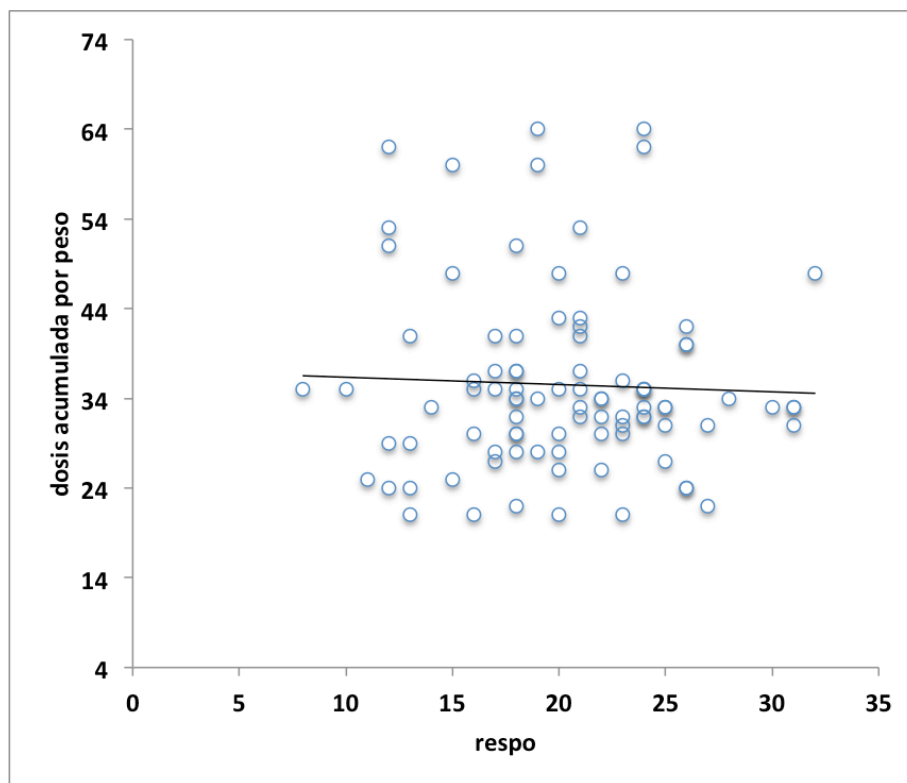


Figura 21: Gráfico que muestra la relación entre las variables respo (respuesta total en dB) y dosisacumuladaporpeso (dosis total administrada en mg por peso en kilogramos)

## 4.3.2. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DEL ANTIBIÓTICO Y OTROS PARÁMETROS DE LA RESPUESTA

### 4.3.2.1. Tiempo de tratamiento y respuesta

Aunque la relación que se observa en todos los casos es de tipo positivo (al aumentar una variable, aumenta la otra), no se observa ninguna correlación significativa entre la variable Tiempo de tratamiento y ninguna de las variables de resultado. Se podría hablar de una tendencia hacia la significación (sig. 0,107 y 0,116) en las variables Repro2 y Resp2 pero los coeficientes de correlación son muy bajos ( $r = 0,169$  y  $0,165$  respectivamente). Es posible que al aumentar el número de muestra estas tendencias a correlaciones se vieran de forma más clara.

		WAVEREP	REPRO1	REPRO2	REPRO3	REPRO4
ABTIEMPO	Coefficiente de correlación	,082	,075	,169	,063	,058
	Sig. (bilateral)	,439	,479	,107	,548	,582
	N	92	92	92	92	92
		RESP1	RESP2	RESP3	RESP4	RESP5
ABTIEMPO	Coefficiente de correlación	,021	,165	,050	,032	,036
	Sig. (bilateral)	,840	,116	,636	,762	,730
	N	92	92	92	92	92

Tabla 42: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre abtiempo (tiempo de tratamiento en días) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hhz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).

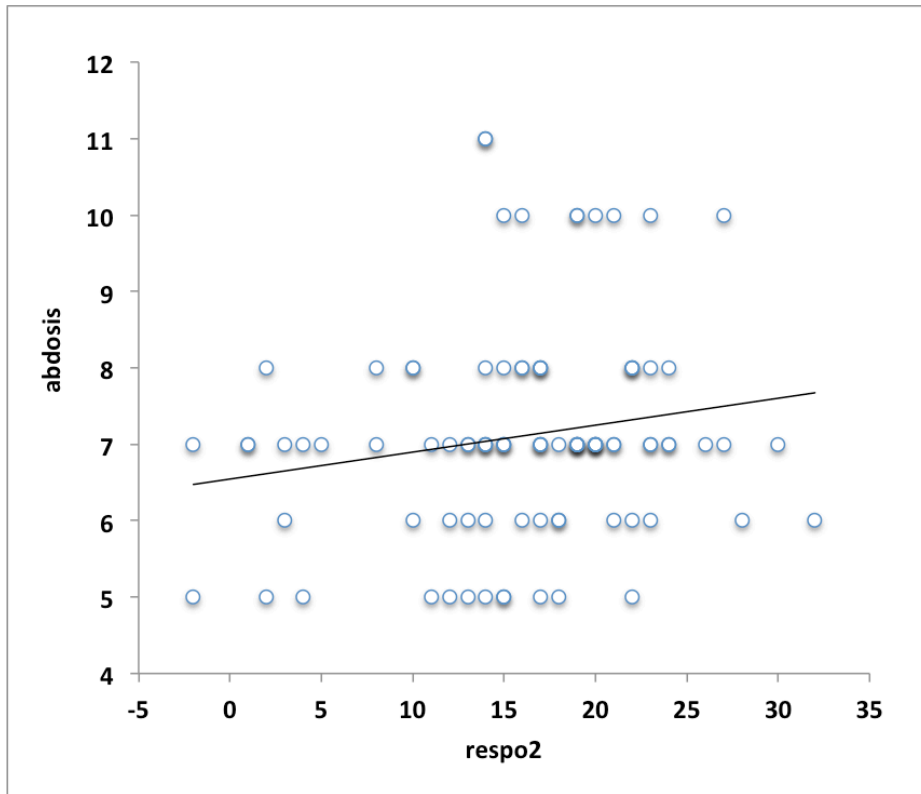


Figura 22: Gráfico que muestra la relación entre las variables 2respo (respuesta respuesta en la banda de frecuencia de 2KHz en dB) y abdtiempo (días de tratamiento antibiótico)

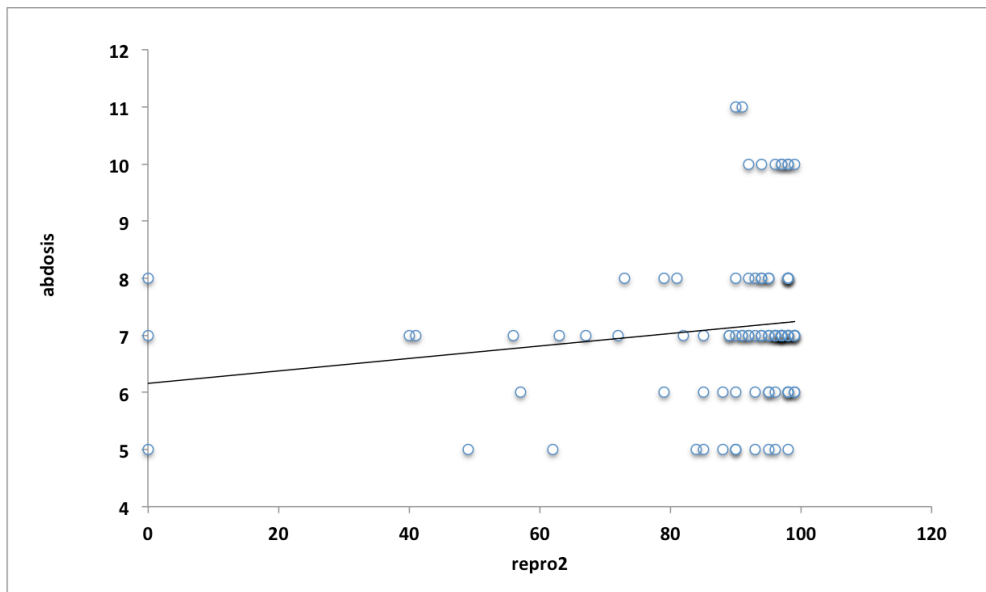


Figura 23: Gráfico que muestra la relación entre las variables Repro2 (reproductibilidad de la respuesta en la banda de frecuencia de 2KHz en dB) y abdtiempo (días de tratamiento antibiótico)

No se observa ninguna correlación significativa entre la variable Dosis acumulada y ninguna de las variables de resultado y los coeficientes de correlación son muy bajos. La relaciones son positivas con Repro1,2 y 3, Resp2 y 3, y negativas (al aumentar una la otra disminuye) con Waverep, Repro4 y 5 y Resp1,4 y 5.

		WAVEREP	REPRO1	REPRO2	REPRO3	REPRO4
DOSISACUMULADA	Coefficiente de correlación	-,052	,005	,105	,019	-,026
	Sig. (bilateral)	,622	,966	,321	,858	,804
	N	92	92	92	92	92
		RESP1	RESP2	RESP3	RESP4	RESP5
DOSISACUMULADA	Coefficiente de correlación	-,051	,106	0,000	-,061	-,097
	Sig. (bilateral)	,629	,316	1,000	,566	,357
	N	92	92	92	92	92

Tabla 43: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre dosis acumulada (mg de tobramicina administrados en total al recién nacido) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).

No se observa ninguna correlación significativa entre la variable Dosis acumulada por peso y ninguna de las variables de resultado y los coeficientes de correlación son muy bajos. La relaciones son positivas en todos los casos excepto con Resp1 que es negativa (al aumentar una la otra disminuye).

		WAVEREP	REPRO1	REPRO2	REPRO3	REPRO4
DOSISACUMULADA PORPESO	Coefficiente de correlación	,087	,021	,084	,100	,120
	Sig. (bilateral)	,411	,839	,425	,345	,255
	N	92	92	92	92	92
		RESP1	RESP2	RESP3	RESP4	RESP5
DOSISACUMULADA PORPESO	Coefficiente de correlación	-,025	,086	,091	,092	,035
	Sig. (bilateral)	,811	,412	,388	,381	,737
	N	92	92	92	92	92

Tabla 44: Tabla que describe los resultados del estudio de correlación entre dosisacumuladaporpeso (mg de tobramicina administrados en total al paciente por el peso) y repro (reproductibilidad total en porcentaje), 1respo (respuesta en 1 kHz), 2respo (respuesta en 2KHz), 3respo (respuesta en 3KHz), 4respo (respuesta en 4KHz) y 5respo (respuesta en 5Hz), 1repro (reproductibilidad en 1KHz), 2repro (reproductibilidad en 2KHz), 3repro (reproductibilidad en 3KHz), 4repro (reproductibilidad en 4KHz).

## **5. DISCUSSION**



## **5.1. DISEÑO DE ESTUDIO**

### **5.1.1. TIPO DE ESTUDIO**

El estudio de la toxicidad mediada por fármacos se suele realizar mediante la comparación del parámetro que marca la toxicidad antes del inicio y durante o al final del tratamiento. Este sistema es el utilizado en la mayor parte de los trabajos realizados para medir la ototoxicidad por aminoglucósidos y es el tipo de estudio que inicialmente se planteó.

Sin embargo, el objetivo final de la presente investigación es confirmar la seguridad, en términos de ototoxicidad, de una pauta corta de tratamiento con tobramicina en recién nacidos, cuando ésta se inicia en las primeras horas de vida. Si diseñamos el estudio comparando los registros previos y posteriores nos encontramos con varios problemas.

Primero, la dificultad de medición de las otoemisiones acústicas durante las primeras horas de vida. Tras el nacimiento, tanto el oído medio como el oído externo del recién nacido se encuentran bloqueados por líquido y otros restos meconiales. El líquido presente en el oído medio comienza a moverse y a desaparecer horas después, en relación con los movimientos de deglución y llanto del bebé. De hecho, la frecuencia de aparición de otoemisiones en las primeras 24 horas de vida disminuye por debajo del 70%.

Segundo, por la evolución fisiológica de la intensidad de las otoemisiones durante los primeros días de vida. Liu realiza una revisión exhaustiva del efecto de la edad en las TEOAE, donde encuentra evidencia del incremento en la respuesta a partir del primer día hasta la primera semana, manteniéndose estable durante los dos primeros meses; a partir del segundo mes de vida, la intensidad de la respuesta disminuye (94). Por lo tanto, si comparamos los resultados de otoemisión al nacimiento y después de varios días, encontraremos un aumento de la otoemisión, por lo que el efecto del ototóxico puede estar falseado. De hecho en el estudio de Naeimi, la intensidad de la respuesta era mayor tras 7 días de tratamiento con gentamicina (95).

Otro factor valorado, aunque con menor peso en la decisión, fue la dificultad técnica de realizar un registro válido en una sala no preparada (el recién nacido no podía ser trasladado de la unidad de neonatos), debido al ruido ambiente, un factor muy importante en la realización de la prueba. Diversos autores han utilizado sistemas de atenuación en la unidad pero no suponen condiciones óptimas para realizar el estudio y podría invalidar los resultados al existir diferencias significativas en los parámetros de calidad.

Por este motivo, se decidió utilizar un grupo control seleccionando estrictamente los niños y estudiando pormenorizadamente los factores que pueden influir en los otoemisiones, comprobando que ambas muestras son homogéneas para dichos grupos, hecho que analizamos en la selección de las muestras.

### **5.1.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

El objetivo del estudio es determinar la afectación de las otoemisiones acústicas provocadas por clic por la administración de un fármaco ototóxico mediante la comparación de dos muestras: recién nacidos tratados con tobramicina y sin tratamiento. Para ello, es fundamental la selección de las muestras para que no estén influidas por otros factores que afectan a la aparición, intensidad y características de las otoemisiones (96).

Fisiológicamente, las otoemisiones acústicas varían según la edad, siendo de mayor intensidad durante los dos primeros meses y disminuyendo la prevalencia e intensidad a partir de entonces (94). Específicamente, se ha demostrado que la intensidad de la otoemisión provocada por clic aumenta los primeros días de vida (36). Durante el primer mes, la amplitud de la respuesta aumenta significativamente, independientemente si han pasado o no el cribado al nacimiento. Este incremento es mayor en altas frecuencias (97). A partir de los dos meses, el nivel de respuesta desciende y la relación señal-ruido desciende en bandas de frecuencia por encima de 1500, siendo este descenso más rápido en 3 y 4KHz (94).

Sin embargo, Saitoh comparó los resultados del registro de TEOAE en dos grupos de niños: el primero antes del alta (media de edad de 4 días ) y en la primera revisión (media de edad de 35 días), sin encontrar diferencias significativas en el nivel de respuesta, reproductibilidad, y ratio señal/ruido (98).

Para que los resultados sean válidos, debemos comprobar que las edades de ambos grupos son homogéneas. La edad media del grupo control fue de 8,91 días ( $\sigma=2,15$ ) y la del grupo de niños tratado con tobramicina fue de 9,28 días ( $\sigma= 4,920$ ). Aunque la dispersión de la muestra es mayor en los niños tratados con tobramicina, en el estudio estadístico realizado, no se encontraron diferencias significativas. La diferente dispersión de los datos se debe a que el grupo control fue seleccionado específicamente para una edad entre 6 y 14 días.

La presencia de asfixia neonatal, definida a través de los registros de Apgar, afecta a la capacidad auditiva del niño. Este factor también es una de las indicaciones para el uso de aminoglucósido en el neonato con sospecha de sepsis, por lo que podría ser un sesgo importante. Más aún, se ha registrado una disminución de la otoemisión en varios picos frecuenciales en niños con éste problema que no desarrollaron hipoacusia posterior (99) y en los productos de distorsión de niños con asfixia neonatal sin evidencia de hipoacusia (100).

Sin embargo, los recién nacidos con índices de Apgar menores o iguales a 4 en el primer minuto o menores o iguales a 6 en el quinto minuto fueron descartados en ambos grupos, ya que son un factor de riesgo de hipoacusia conocido (48), por lo que este factor no influye en nuestros resultados.

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo elevado de padecer hipoacusia, aunque este factor está en relación con el peso al nacer y, per se, no es un factor de riesgo establecido de hipoacusia(48) . Sin embargo, Calcavante describió una disminución de la respuesta en prematuros en 3000 y 4000 Hz (101), por lo que también se descartaron los niños nacidos antes de las 36 semanas de embarazo. La edad gestacional de la muestra control presentaba una media de  $38,89 \pm 2,15$  semanas mientras que la de la muestra de niños tratados con tobramicina fue de  $39,33 \pm 1,5$  semanas, siendo ambas muestras homogéneas para este factor.

El nacimiento con bajo peso se considera un grupo de alto riesgo con una frecuencia de aparición de sordera del 2 %, y se considera el nacimiento con un peso inferior a 1500 gramos un factor de riesgo para padecer hipoacusia (48). Se utilizó este valor como criterio para la selección de las muestras, aunque el hecho de tener como criterio la edad gestacional hace que los valores de peso encontrados sean más altos (media de los 93 neonatos de  $3207 \pm 598$  g). Para comprobar que las muestras eran homogéneas para este factor se realizaron dos análisis. Por una parte la variable peso al nacer (continua) y por otra, se categorizó la variable en varias categorías de peso: menos de 2500 g, de 2500 a 3000 g, de 3000 a 3500 g y más de 3500 g. El estudio estadístico realizado encontró en ambos casos que las muestras eran homogéneas y no se encontraron diferencias significativas.

Se ha descrito que las otoemisiones recogidas en oídos de mujeres normoacústicas recién nacidas tienen mayor intensidad que las recogidas en los oídos de los niños con audición normal (102-104). Estas diferencias aparecen tanto en la respuesta total, y en todas las bandas frecuenciales (41). Esta diferencia no ha sido demostrada en algunos estudios, probablemente en relación con un tamaño de muestra inadecuado (101). También se ha descrito que el porcentaje de “pass” en un programa de cribado auditivo con TEOAE son significativamente mayores para las mujeres que para los hombres (105).

Este hecho nos obliga a estudiar inicialmente si las muestras presentan una distribución por sexo uniforme. En el grupo control hay 22 niñas (46,8 %) y 25 niños (53,2 %) y en el grupo tratado con tobramicina 21 niñas (45,6%) y 25 niños (54,4 %). Nuestra muestra no es uniforme para el sexo, el porcentaje de niñas es menor que el de niños. No creemos, sin embargo que éste hecho invalide nuestros resultados ya que al establecer una tabla de contingencia vemos que la distribución de las muestras por sexo es similar, no encontrándose diferencias significativas.

Se ha descrito una diferencia entre la amplitud de la respuesta en el oído izquierdo con respecto al derecho medido con el mismo estímulo y con similar técnica. Estas diferencias aparecen tanto en la respuesta total, y en todas las bandas de frecuencia (41). Este hecho no ha sido demostrado en algunos estudios (103), en relación quizá con el

reducido tamaño de la muestra (101) . También se ha descrito que los porcentaje de “pass” en un programa de cribado auditivo con TEOAE son significativamente mayores para el oído derecho que izquierdo (105). En nuestra muestra, no hemos encontrado esas diferencias, probablemente porque el numero de neonatos en cada grupo sea adecuado para el objetivo del estudio pero no para diferenciar la diferencia en lateralidad.

El hábito tabáquico de las madres no fue recogido por que en el momento del diseño del estudio y su puesta en marcha, no existían evidencias de la afectación de las otoemisiones acústicas en hijos de madres fumadoras. Sin embargo, Durante encontró una diferencia significativa en la respuesta total y en los niveles de respuesta por bandas de frecuencia que cuantificó en una media de 2,47 dB (intervalo de confianza 1,47-3,48 al 95%)(106).

También ha sido estudiado el efecto de la diabetes mellitus de la madre en las otoemisiones del recién nacido como forma de medir si las alteraciones metabólicas durante el embarazo pueden afectar la función coclear. Aunque la amplitud de respuesta en el grupo de hijos de diabéticas fue menor, los resultados no alcanzaron diferencia significativa (107)

Se consideró la afectación que el ruido de la sala de observación de la Unidad de Neonatos podría tener sobre las otoemisiones acústicas (108, 109). Esta sala, a diferencia de las condiciones de una unidad de cuidados intensivos neonatales (110), es tranquila y los recién nacidos seleccionados no requerían estancia en incubadora. Por este motivo, no se tuvo en cuenta este factor en el análisis.

### **5.1.3. TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA**

El uso de aminoglucósidos para el tratamiento y profilaxis de la sepsis neonatal en determinadas circunstancias está perfectamente establecido en la práctica clínica (71). Los fármacos indicados son la gentamicina (preferentemente), la tobramicina y la amikacina. Durante el periodo de estudio, diversas cepas de bacterias implicadas en la sepsis neonatal en el Hospital Teresa Herrera habían desarrollado resistencia frente a la gentamicina con una mayor sensibilidad frente a la tobramicina. Por este motivo, el

protocolo de la Unidad de Neonatología varió en 1998 el uso de gentamicina a tobramicina.

Por otra parte, la tobramicina no era el único fármaco administrado a los neonatos, aunque se controló que fuese el único ototóxico. La tobramicina se utilizó siempre combinada con ampicilina. Aunque la ampicilina ha demostrado una capacidad de inactivar al aminoglucósido dependiendo del momento de infusión, no se ha demostrado un aumento de su toxicidad (111).

#### **5.1.4. SISTEMA DE REGISTRO**

Se decidió realizar las pruebas en cabina insonorizada dado que la ausencia de ruido externo mejora la calidad de los registros (97). Otro motivo para intentar aislar acústicamente las pruebas es la posibilidad de contaminación mediante el efecto supresor del ruido contralateral a través del sistema eferente olivococlear, que puede llegar a 1,48 dB en recién nacidos a término (37).

## 5.2. EQUIPO DE REGISTRO

El analizador Otodinámico ILO88, fue diseñado en el Instituto de Laringología y Otología “ILO” en Gray’s Road de Londres por Bray y Kemp (112). Los primeros registros en humanos se efectuaron con el “Computer Automation Minicomputer Experimental OAE Measurement Instrument”, que presentaba complejas técnicas de tratamiento de señal y elevadas dimensiones (7). Los primeros dispositivos de medida comercializados sólo disponían de sistemas de registro de otoemisiones transitorias, siendo el ILO el equipo más utilizado. A partir de éste, se han desarrollado nuevos sistemas, añadiendo funcionalidades, tipos de estímulo y mejoras en el tratamiento de la señal.

Para el registro de las TEOAE hemos empleado el analizador otodinámico ILO 92 de doble canal con el software ILO88 versión 4.20 B de Otodinamycs Ltd. El programa es un aplicativo que funciona en MS-DOS, con una “interface” obsoleta y un manejo más complicado que los sistemas actuales, pero nos permite la obtención de todos los parámetros de calidad de prueba y resultados que necesitamos para el estudio. y es un programa compatible con Windows 95. En los últimos años se han desarrollado equipos más sencillos de OAE, que no requieren ninguna formación técnica y cuya utilización es más rápida, así como sistemas automatizados de registro e identificación de la otoemisión (tanto transitorias como productos de distorsión) utilizado para cribado auditivo (35).

El analizador ILO 88 reúne los requisitos para ser considerado como un sistema idóneo para ser utilizado en el registro de OAE en este estudio por:

- La capacidad de comprobar que el estímulo es correcto y la sonda esta bien colocada antes de iniciar el estudio.
- El control de las condiciones de la prueba durante la realización del registro, con la posibilidad de pausarlo o finalizarlo si no son correctas.
- El elevado número de datos objetivos acerca de la calidad de la prueba y de la respuesta obtenida
- El uso del mismo sistema de medición por otros equipos de investigación (113-115)

Desde la aparición del primer equipo comercial de otoemisiones acústica (ILO 88) hasta 2004, prácticamente todas las investigaciones en laboratorios y estudios clínicos publicados se realizaron utilizando la tecnología ILO, siendo la versión del hardware y software más actualizada según el momento de realización del test. En la mayor parte de estos estudios, los estímulos y parámetros para la realización de la prueba han sido establecidos, por defecto, del fabricante. Este hecho, sin embargo, ha podido retrasar el estudio de los efectos de la medición de otoemisiones en poblaciones, ya que no se ha establecido que los parámetros por defecto sean los más adecuados para determinadas poblaciones. El hecho de adherirnos a estos parámetros hace que nuestro estudio sea comparado con otros con más facilidad pero reduce la posibilidad de hallazgos. Por ejemplo, el sistema reduce el estudio de las TEOAE al campo entre 500 y 4000 HZ, cuando el daño coclear inicial por aminoglucósido es en frecuencias agudas, superior a 4000 Hz. Se podría ampliar utilizando micrófonos y transductores más sensibles.



### 5.3. SELECCIÓN DEL ESTÍMULO

Son varios los tipos de estímulo a partir de los cuales podemos obtener otoemisiones acústicas evocadas. Los estímulos transitorios permiten la obtención de registros de forma más rápida que los continuos. De entre estos estímulos, consideramos que el clic de 80  $\mu$ s es el más idóneo para el registro de TEOAE ya que es capaz de desencadenar una respuesta global de toda la cóclea, con una mayor estimulación de la región coclear correspondiente a 1000 a 4000 Hz. Usamos una intensidad de 80 a 85 dB SPL y una frecuencia de presentación de 21 clic por segundo. Con esto obtenemos una respuesta más consistente, más reproducible y de mayor intensidad, pero perdemos la capacidad de explorar regiones específicas de la cóclea, capacidad que tendríamos si utilizamos tonos “burst” o dos tonos continuos que generan productos de distorsión.

Salvo Tanaka, que considera el tono “burst” como más adecuado (116), se considera que el estímulo ideal para obtener una otoemisión oacústica provocada indicativa de umbrales de audición normal es el clic (93). Se han analizado las respuestas de las TEOAE usando clics y tono “burst”, llegando a la conclusión que para las frecuencias altas no hay ventaja con el uso de tonos “burst” mientras que para frecuencias bajas (500 Hz) se logran otoemisiones de mayor amplitud (22). Este hecho no perjudica nuestro estudio, dado que el daño coclear ocurre antes en frecuencias altas que bajas.

La intensidad del estímulo varía entre 80 y 85 dB SPL para lograr una estimulación uniforme sobre el tímpano, independientemente de la forma y volumen del conducto auditivo externo. Durante el periodo de comprobación previo al inicio de la prueba, el equipo establece mediciones de la acústico y presión en el CAE y modifica la intensidad de salida de la sonda. Por otra parte, ya ha sido descrito previamente que el comportamiento lineal de la cóclea a intensidades bajas se modifica a no lineal en intensidades altas, debido a un fenómeno de saturación, por lo que se considera que 80 dB es la intensidad más adecuada para obtener respuesta sin provocar saturación.

Con respecto a la frecuencia de estimulación, diversos estudios con equipos modificados, han demostrado que se pueden obtener otoemisiones con características

similares a las obtenidas de forma convencional estimulando por encima de 1000 clic por segundo (117). Sin embargo, este hecho ha sido criticado aduciendo que se incrementan los artefactos de estimulación y no se completan los mecanismos fisiológicos de adaptación de las CCE. Consideramos que una frecuencia de estimulación más rápida no añade ventaja en el registro de la otoemisión o en la calidad de la prueba , salvo que acortaría la duración del registro. La duración de las pruebas realizadas no superan los 3 minutos por pruebas, tiempo adecuado para realizar una medición, por lo que utilizamos la frecuencia recomendada por el fabricante.

El número de estímulos necesarios en cada prueba también es importante, dado que al aumentar el número de estímulos se aumenta la estabilidad y la amplitud de respuesta. Por este motivo se estableció que todos los registros se realizasen con 260 estímulos (104).

## 5.4. TRATAMIENTO DE LA RESPUESTA

Tras la estimulación con un estímulo adecuado es necesario una correcta extracción y análisis de la señal que nos asegure que la respuesta registrada es una verdadera OAE. La señal eléctrica captada por el micrófono tras filtraje y amplificación es extraída del ruido de fondo por la técnica de promediaciones sincrónicas. Además las respuestas se almacenan alternativamente en dos memorias y se obtienen 2 ondas de OAE independientes que se correlacionan por comparación cruzada.

Esta forma de tratamiento de la respuesta no es suficiente y son necesarios otros métodos alternativos que nos diferencien claramente la OAE biológica de contaminaciones por el estímulo y/o el ruido de fondo. La primera acción que se realiza es establecer un umbral de rechazo del ruido, de forma que cualquier sonido en el CAE que supere dicho umbral y no sea el estímulo, es rechazado y no se le aplican las técnicas de tratamiento de la respuesta.

Nosotros empleamos el umbral de rechazo predeterminado por defecto en el sistema ILO88 que se sitúa en 47.3 dB SPL (4.6 mPa). Este umbral lo consideramos adecuado y suficiente para la determinación de TEOAE en recién nacidos. También se aprovechan las características transitorias del clic y su repetición cada 21 ms para analizar la respuesta en este intervalo de tiempo, gracias a la características de las OAE que se presentan con una latencia entre 4 mseg para las frecuencias agudas (5 kHz) y 20 mseg para las graves (0.5 kHz).

Para evitar que la reverberación o cola del estímulo de más de 5 ms de duración se introduzca en los primeros ms de tratamiento de la respuesta y así de esta forma diferenciar claramente el estímulo de la OAE se diseñó un tipo de estímulo que aprovecha las características no lineales de la cóclea. Los 4 elementos que componen el clic no lineal provocan una cancelación de todos los elementos lineales no biológicos (estímulo, artefactos originados en oído medio) y tan solo se promediarán las respuestas no lineales cocleares (OAE). Finalmente, la inversión a intervalos regulares de la polaridad de todo el conjunto de estímulos cancela los ruidos existentes en el sistema que podrían ser identificados como OAE.

## **5.5. PARÁMETROS DE LA PRUEBA: CALIDAD DEL REGISTRO**

Antes de analizar los registros de otoemisión obtenidos, es necesario analizar una serie de parámetros que nos indican las condiciones de realización de la prueba. Es muy importante que los valores obtenidos de estos parámetros sean óptimos para evitar que otros factores interfieran en los resultados.

### **5.5.1. NIVEL Y ESTABILIDAD DEL ESTÍMULO**

La emisión de un estímulo adecuado durante toda la prueba es imprescindible para la obtención de una respuesta dado que muchas de las características de éste está condicionadas por el estímulo (93). Por otra parte, que el estímulo sea similar en todas las pruebas y su variación dentro de los límites establecidos, nos permite comparar distintas pruebas.

La principal dificultad estriba en la colocación correcta de la sonda en el conducto auditivo en el recién nacido sin alterar el sueño. Esto ha sido más sencillo en los neonatos ingresados (grupo tobramicina) que en los que acudían desde su domicilio (grupo control) debido a que en el hospital el personal de neonatología controlaba los ritmos de alimentación y sueño y los recién nacidos bajaban a la consulta de otorrinolaringología en muy buenas condiciones. En cambio, pese a la información que se suministraba a los padres, no todos los niños venían en condiciones óptimas. En todo caso, la habilidad fue mejorando a medida que se realizaban pruebas.

Para que el estímulo fuese correcto, revisamos en la pantalla del equipo, durante la subrutina de comprobación que éste adopta en la ventana de análisis temporal del estímulo una morfología binodal en el primer ms y una intensidad entre +3 y -3 Pa y en la ventana de frecuencia/intensidad, una morfología redondeada en “plateau”.

En la versión del software utilizado, el estímulo es ajustado para que el clic que llega al tímpano sea de una intensidad homogénea entre los diversos registros, permitiendo pequeñas variaciones de la intensidad medidas en la sonda, evitando ganancias excesivas que puedan producir reverberaciones que falseen la respuesta.

Hemos utilizado el clic no lineal estándar del equipo sin ganancia y se ha registrado el valor del estímulo (“*stimul*”). Siguiendo estas indicaciones, hemos obtenido en el grupo control un valor medio de intensidad del estímulo de 82,19 dB SPL con una desviación típica de 1,362, situándose los valores obtenidos entre 79 y 87 dB SPL. En el grupo tratado con tobramicina, la media de los valores fue de 82,14, con una desviación típica de 1,065, situándose los valores obtenidos entre 79 y 87 dB SPL. Estos valores son los comúnmente aceptados en la literatura (30, 93). Se estudió si ambas muestras eran homogéneas para este parámetro siendo las diferencias no significativas ( $p=0,78$ ).

Por otra parte, el estímulo debe ser lo más homogéneo posible durante la recogida de las otoemisiones. Esto lo medimos a través del parámetro estabilidad del estímulo (“*stabil*”) que está ligado a la estabilidad de la sonda durante la prueba. Esto supone un hándicap al realizar la prueba en bebés dado que no puedes solicitar su colaboración sino aprovechar su periodo de reposo.

Hemos establecido que la estabilidad mínima para aceptar el registro es del 85% y hemos obtenido un valor medio de estabilidad del 91,61% ( $\sigma=3,769$ ) en el grupo control y del 93,04% en el grupo tratado con tobramicina ( $\sigma=4,038$ ). En el estudio realizado para comprobar si ambas muestras eran homogéneas se encontró que diferencia en la estabilidad del estímulo entre ambos grupos era significativa ( $p=0,013$ ), probablemente por la mejor preparación del niño en el grupo tratado con tobramicina, como ya hemos comentado previamente. En todo caso, todos los registros fueron válidos para estos parámetros.

### **5.5.2. NIVEL DE RUIDO**

Dado que lo que necesitamos captar en el CAE es un sonido, esta prueba se ve enormemente influenciada por la presencia de ruido ambiental. Aunque se haya se haya realizado la prueba dentro de una cabina insonorizada, los mínimos movimientos del sujeto o sus sonidos fisiológicos pueden ser captados por la sonda. Para evitarlo en lo posible, además de los filtros predeterminados del fabricante, se establece un umbral de rechazo, que, como indicamos previamente, hemos establecido en 39 dB SPL, de forma

que si el sonido recibido tras el estímulo supera esa presión sonora, se registra como rechazado y no se promedia.

En el estudio realizado hemos obtenido un valor medio de 36,35 dB SPL con una desviación típica de 1,764 en el grupo control y un valor medio de 36,77 dB SPL en el grupo tratado con tobramicina con una desviación típica de 1,178. Ningún registro se realizó con nivel de ruido superior a 39 dB SPL, suspendiendo la prueba y reiniciándola si el neonato se despierta durante la prueba. Se estudió si ambas muestras eran homogéneas para este parámetro siendo las diferencias no significativas ( $p=0,058$ ).

También hemos recogido el parámetro de numero de respuestas por encima del nivel de ruido como parámetro de calidad, aunque siguiendo las normas antes descritas de validación de la prueba, no es necesario este valor, aunque sí nos ha servido para comprobar que las pruebas realizadas en ambos grupos son similares ( $p=0,886$ ). En el grupo control el valor medio de respuestas rechazadas fue de  $252,189 \pm 183$  y de  $248,15 \pm 224$  en el grupo tratado con tobramicina.

### **5.5.3. TIEMPO DE REALIZACIÓN DE PRUEBA**

El tiempo de realización del test depende sobre todo de la preparación del recién nacido, dado que una mala preparación provoca un aumento del ruido y un numero mayor de respuestas rechazadas. En este tiempo de realización , solo se toma en cuenta el tiempo de estimulación, sin sumar el tiempo de colocación de sonda y de preparación, que es mucho mayor. En todo caso, las pruebas duraron una media de 85,05 segundos ( $\sigma=46,731$ ) en el grupo control y de 79,67 segundos ( $\sigma=54,968$ ) en grupo de neonatos tratados con tobramicina. Vemos que la duración de las pruebas tiene una gran dispersión en ambos grupos, debido a que no se puede controlar al sujeto como si fuera adulto. Aunque la duración de la prueba fue mayor en el grupo control, esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,473$ ).

## **5.6. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA**

La respuesta se puede analizar de forma cualitativa (existencia o no de otoemisión acústica) o cuantitativa (cuantificación de los valores de la respuesta).

### **5.6.1. ANÁLISIS CUALITATIVO**

Este análisis se basa en identificar la existencia de TEOAE a través de los datos obtenidos en la prueba. Este análisis ha sido fundamental en la utilización de las otoemisiones para la realización de cribado auditivo neonatal antes de la aparición de los equipos automatizados, ya que la presencia de otoemisión equivale a una funcionalidad correcta del oído externo, oído medio y células ciliadas: resultado negativo y pasa la prueba de cribado.

Este análisis se realiza en dos pasos. El primer paso es subjetivo y se realiza un análisis visual de la ventana temporofrecuencial, en la que deben verse dos ondas superpuestas con abundantes picos entre 2,5 y 20 ms y un análisis visual de la ventana frecuencia/intensidad, dónde debe observarse claramente la respuesta por encima del ruido (118). Algunos autores cuantifican la energía acústica que debe superar la otoemisión sobre el ruido en cada frecuencia. Esta cuantificación varía para cada autor siendo para Harris mayor de 4 dB SPL (119).

En ambos casos, el análisis es subjetivo y puede variar entre dos observadores diferentes. Por este hecho, hemos utilizado la valoración visual como indicador o ayuda inicial, pero no lo hemos utilizado para afirmar la presencia o ausencia de otoemisión. Para aceptar la presencia de otoemisión existen numerosos criterios, pudiendo citar, entre otros:

- Reproducibilidad superior al 50% con tres bandas frecuenciales con respuesta superior al ruido mayor de 7,3 dB SPL (93, 120)

- Reproductibilidad superior a 75% con tres bandas frecuenciales con respuesta superior a ruido en al menos 3 dB SPL (121, 122).
- Respuesta mayor que ruido en 3 dB en tres bandas de frecuencia (49)

Según estos criterios, hemos encontrado TEOAE en todos los niños analizados (100%). La prevalencia de otoemisiones acústicas en recién nacidos con audición normal esta entre el 96 y el 99% (30-33, 46). El hecho de que la prevalencia en ambos grupos sea levemente superior a lo esperado probablemente se deba a la cuidadosa selección de las muestras, evitando todos los factores de riesgo de hipoacusia (salvo el tratamiento con tobramicina) y la exhaustiva preparación de la prueba y su realización.

## **5.6.2. ANÁLISIS CUANTITATIVO**

El análisis cualitativo de la respuesta lo realizaremos en base a los siguientes parámetros: Respuesta total , reproductibilidad y respuesta (señal/ruido) por bandas frecuenciales de la TEOAE.

### **5.6.2.1. Respuesta total**

La medición de la amplitud de la respuesta total o global de la otoemisión nos cuantifica de alguna forma la función contráctil de la célula ciliada externa (77), que es la primera que se afecta con el antibiótico. Además, esta afectación provoca el deterioro progresivo de la célula ciliada , y por ende, la disminución progresiva de la otoemisión provocada (81). Es por ello por lo que pensamos que es el parámetro más adecuado para valorar la posible afectación de las otoemisiones acústicas (y por lo tanto, las células ciliadas externas) por la tobramicina.

Hemos obtenido una respuesta global de 20,34 dB SPL de media en el grupo control con una desviación típica de 5,459 y una respuesta global de 20,17 dB SPL en el grupo con tratamiento antibiótico, desviación típica de 5,102. La respuesta obtenida en ambos grupos está en el rango de normalidad para una media de edad de 9,1 días, reflejado por diversos autores, aunque ligeramente por debajo de la media esperada a partir de las



primeras 72 horas (36). La respuesta global crece desde el nacimiento y se estabiliza . A partir del mes empieza a decrecer, como se describió en la introducción.

#### 5.6.2.2. Reproducibilidad

La reproducibilidad es, para algunos autores, el parámetro que presenta mayor fiabilidad y correlación con el registro visual, aunque varía el porcentaje recomendado por los autores para verificar la presencia de otoemisión (93, 121), si bien debemos recordar que una disminución de la reproducibilidad aumenta la sensibilidad pero disminuye la especificidad (123).

En el grupo control, el valor medio de la reproducibilidad fue del 89,17% ( $\sigma=9,05$ ) y en el grupo tratado con tobramicina fue de 90,15% ( $\sigma=8,595$ ). Este parámetro está muy influenciado por el ruido y la preparación del sujeto y la realización de la prueba en una cabina insonorizada influyen positivamente en el valor de reproducibilidad alcanzado.

#### 5.6.2.3. Respuesta y reproducibilidad por bandas frecuenciales

Las TEOAE no son frecuencia-específico como los productos de distorsión. El estudio de la respuesta por bandas frecuenciales no debe confundirse con un estudio tonotópico ya que la distribución que el analizador ILO realiza de la respuesta según las frecuencias es aproximada y sirve tan sólo para describir cómo se reparte la otoemisión sobre la cóclea estimulada. Por ello, nos puede informar de una afectación precoz de las frecuencias más agudas que no repercute en la respuesta total, aunque no sean las primeras en afectarse ya que las frecuencias que primero se afectan en la toxicidad por aminoglucósidos son mayores de 5 KHz.

Las respuestas con mayor amplitud se sitúan entre los 3 y 4 KHz tanto en el grupo control ( $19,35 \pm 6,256$  en 3 KHz y  $20,01 \pm 6,663$  en 4 KHz) como en el grupo tratado con tobramicina ( $19,11 \pm 5,788$  en 3 KHz y  $19,86 \pm 6,210$  en 4 KHz). Este resultado coincide con estudios previos en los que se objetiva que la amplitud de las otoemisiones tiene un pico en las frecuencias agudas (34, 35), encontrándose las amplitudes más reducidas en 1KHz, tanto en el grupo control ( $6,16 \pm 5,205$ ) como en el tratado con

antibiótico ( $6,32 \pm 5,01$ ), lo cual se relaciona con la menor intensidad de la estimulación en esa zona con el clic y la contaminación con ruido.

Con respecto a la reproductibilidad encontramos una distribución similar, con mejores porcentajes en 3 KHz y 4 KHz para ambos grupos .

## **5.7. ESTUDIO COMPARATIVO**

Una vez que hemos analizado los diversos parámetros de respuesta, y demostrado que las muestras son homogéneas para los factores descritos, involucrados en una alteración en la otoemisión, hemos realizado un estudio comparativo entre las dos muestras, con el fin de demostrar si la administración de antibiótico (en las pautas descritas) produce una modificación significativa en la respuesta obtenida. El estudio no encuentra diferencias significativas entre las dos muestras en la respuesta total, en la reproductibilidad total, en la respuesta por bandas de frecuencia y en la reproductibilidad por bandas de frecuencia.

### **5.7.1. RESPUESTA TOTAL**

Como ya hemos referido previamente, las otoemisiones acústicas reflejan la funcionalidad de los mecanismos activos de la audición, específicamente con la contractilidad de las células ciliadas externas (124). En las células ciliadas externas es donde se manifiesta inicialmente la ototoxicidad por aminoglucósidos (77). Entonces, las otoemisiones acústicas pueden ser de ayuda para monitorizar la ototoxicidad de los aminoglucósidos (125, 126). De hecho, la sensibilidad para detectar cambios en la mecánica coclear es mayor que la realización de audiometría tonal liminar, registrándose disminución de la amplitud de otoemisiones previa a la disminución del umbral en los casos de toxicidad por aminoglucósidos (127).

La respuesta total ha sido utilizada por diversos investigadores como parámetro de comparación objetiva de las otoemisiones en muestras diferentes (128) y como medida principal y significativa del resultado de la prueba (94)

Estudios en animales de experimentación han demostrado también que las otoemisiones acústicas pueden ser utilizadas para detectar cambios precoces en la función coclear que pueden ser previos a la aparición de alteraciones de la sensibilidad coclear (128-130). Estas alteraciones no siempre suponen la disminución de la respuesta. Henley encuentra un aumento del umbral de detección de otoemisión al avanzar el tratamiento (130),

mientras que Kakigi observa un aumento inicial y transitorio de la amplitud de otoemisión registrada previo su disminución (128).

La amplitud de la otoemisión registrada constituye el valor global de respuesta al estímulo presentado por lo que si la funcionalidad de las células ciliadas externas estuviese afectada aparecería una alteración de éste valor en los registros. En el presente estudio no se realiza un control pre-tratamiento y post tratamiento , sino que se compara la respuesta en dos grupos homogéneos de oídos, con tratamiento y sin tratamiento.

Antes de estudiar la intensidad de la respuesta en neonatos tratados con tobramicina y sin tratamiento, se estudió si la intensidad del estímulo podía verse afectada por otros factores como la lateralidad y el sexo, tal y como ha sido descrito previamente. En ambos casos, no hubo relación estadísticamente significativa, probablemente debido al tamaño de la muestra.

Centrándonos en las diferencias entre los grupos con y sin antibiótico, la respuesta global obtenida fue de  $20,34 \pm 5,459$  dB SPL de media en el grupo control y de  $20,17$  dB SPL  $\pm 5,102$  en el grupo con tratamiento antibiótico. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos.

Es muy interesante revisar el estudio publicado por Naeimi en el que compara las TEOEA previas y posteriores al tratamiento con gentamicina o tobramicina en 50 niños con diferentes cursos de tratamiento en recién nacidos. Cuando el tiempo de tratamiento es menor o igual a 7 días, la intensidad de las otoemisiones registradas (que el autor estudia por bandas de frecuencia) aumenta de forma significativa (95). El autor explica este hecho por la maduración del oído interno y la mejora de las condiciones para la obtención del registro con la edad debido a una disminución de la humedad y de los restos de meconio en el CAE del niño. Esta resultó ser una de las principales limitaciones a la hora de diseñar el estudio, dado que el tratamiento mediante aminoglucósido en recién nacidos se iniciaba a las pocas horas del nacimiento del niño, momento en el que tanto la presencia de otoemisiones como su intensidad es menor que 72 horas más tarde.

Pero también es importante reflejar el resultado de las investigaciones de Kakigi en chinchilla, quien relaciona el incremento de las otoemisiones en la fase precoz del tratamiento con amikacina a un fenómeno propio de la lesión en las células ciliadas externas: se incrementa su actividad previamente a su disminución y posterior desaparición (128). Por otra parte Stavroulaki, en un estudio diseñado para evaluar el potencial de las TEOAE en la identificación precoz del daño coclear por gentamicina en niños, comparó los resultados del registro de otoemisiones con la realización de audiometría tonal liminar o potenciales evocados auditivos en dos grupos de niños: tratados durante 7 o menos días y tratados durante más de 7 días. En el primer grupo no encontró diferencias entre los valores de respuesta y umbral audiométrico antes y después del tratamiento. En el grupo tratado durante más de 7 días, se observó una disminución de la amplitud de la respuesta total y de la reproductibilidad total, sin alteración del umbral audiométrico, concluyendo que registro de TEOAE constituye una prueba extremadamente sensible del daño inducido por los aminoglucósidos en el sistema auditivo (131).

Hotz utilizó TEOAE de clic y de tono para monitorizar función coclear en pacientes tratados con amikacina. Encontró que la amplitud de las respuesta disminuía a partir del día 16(126).

En Según estos datos, no se puede demostrar el efecto de la tobramicina (a las dosis establecidas, durante  $7,11 \pm 1,4$  días) sobre las células de la cóclea, ya que no existen diferencias con una muestra homogénea de neonatos no tratados.

Pese a que sabemos que la primera célula en afectarse es la célula ciliada externa, ésta no parece afectarse precozmente con la tobramicina, al menos, en su capacidad contráctil, mecanismo íntimo de la producción de otoemisiones. Este hecho tiene limitaciones. Las primeras células ciliadas externas que se afectan son las basales, lo que se corresponde con frecuencias altas. En adultos, es necesario realizar una audiometría de alta frecuencia para poder encontrar las primeras manifestaciones de ototoxicidad coclear, pero en neonatos no tenemos una prueba válida para valorar frecuencias por encima de 5KHz.

### **5.7.2. REPRODUCTIBILIDAD Y RESPUESTA POR FRECUENCIAS**

Los resultados del estudio de la reproductibilidad total con respecto a los parámetros del antibiótico, no encontraron diferencias significativas entre ambas muestras. Este hecho es esperable ya que, manteniendo unos criterios estrictos de calidad en la realización del registro, la reproductibilidad se comporta de forma similar a la amplitud de la repuesta total.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores de respuesta y reproductibilidad según las bandas de frecuencia obtenidas, por lo que no encontramos afectación selectiva de las otoemisiones al comparar ambas muestras.

## 5.8. ESTUDIO DE CORRELACIÓN

El efecto ototóxico de los aminoglucósidos esta provocado por la acumulación de estos en las células ciliadas. Esta acumulación se produce mediante un mecanismo de transporte activo mucho más rápido que el mecanismo de eliminación y que está en relación con la concentración de fármaco en sangre y la duración del tratamiento.

A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en el estudio comparativo, con la intención de agotar todas las posibilidades de análisis, se realizó un estudio de correlación para analizar la relación entre la respuesta total y el tratamiento realizado con el antibiótico, medido mediante variables que muestran la carga de antibiótico que soporta en cuerpo del recién nacido: la dosis diaria, el tiempo de tratamiento, la dosis acumulada y la dosis acumulada por peso.

No encontramos correlación entre la dosis diaria y la respuesta total ( $Rho = 0,068$ ,  $p = 0,51$ ), resultado esperable si tenemos en cuenta que la dosis diaria de antibiótico no supone ninguna medida de carga de antibiótico ni anticipa acumulación, sino que es una medida indirecta del peso del niño.

No encontramos correlación entre la amplitud de la respuesta y el tiempo de tratamiento ( $\rho = 0,26$ ,  $p = 0,805$ ). Aunque algunos autores refieren que no existe relación entre el daño coclear y el tiempo de tratamiento (82, 83) esta relación ha sido descrita en algunos trabajos, aunque en todos los casos, el efecto sobre las otoemisiones se iniciaba varios días después del inicio del tratamiento.

Stavroulaki en un estudio realizado en 24 niños de entre 3 y 13 años tratados con gentamicina no encuentra diferencias en las otoemisiones acústicas provocadas por clic en términos de amplitud de respuesta y reproductibilidad por frecuencia en el grupo de niños tratados durante menos de 7 días. En cambio, en los niños tratados entre 8 y 29 días, se objetivó un descenso de la respuesta total y de la reproductibilidad por frecuencias (131).

Hotz estudia mediante otoemisiones acústicas provocadas por clic y por tonos (“burst”) a 10 adultos tratados con amikacina, encontrando una disminución de del nivel de las TEOAE a partir del día 16 en la mayor parte de los pacientes. Ésta disminución era reversible (126).

Gkoritsa estudió las TEOAE en dos grupos de neonatos (42 bebés prematuros de entre 30 y 36 semanas de edad gestacional frente a 39 bebés a término), encontrando que, tras analizar oros factores como edad gestacional, lateralidad y parámetros de estimulación y calidad, existía una correlación negativa estadísticamente significativa entre el tiempo de tratamiento con aminoglucósidos y la amplitud de la respuesta, aunque no cuantifica un tiempo límite (40).

No encontramos relación entre la respuesta total y la dosis acumulada ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0.846$ ) y tampoco cuando relacionamos la dosis acumulada por el peso con la respuesta total ( $\rho = - 0,14$ ,  $p=0,897$ ). La acumulación de ototóxico en el oído no sigue una distribución lineal, sino que el paso del la sangre a los fluidos cocleares es mucho más rápido que su eliminación, y esta entrada se produce en los momentos de pico sérico. Son más importantes los factores relacionados con el tiempo y la forma de administrarse (número de picos séricos) que la dosis total administrada, corregida o no. Por ello, este resultado es esperable, y se relaciona con otros estudios publicados .

Finalmente se realizó el estudio de la posible correlación del antibiótico con el todos los parámetros de respuesta estudiados, ya que el daño sobre las células ciliadas externas podría ser mayor en las bandas de frecuencia más agudas. Sin embargo, los resultados son similares a los reflejados en la respuesta total.



## **6. CONCLUSIONES**

- I. La prevalencia de aparición de otoemisiones acústicas provocadas en el grupo de recién nacidos tratados con tobramicina en un ciclo de corta duración es del 100%.
  
- II. El tratamiento con tobramicina de corta duración a dosis terapéuticas monitorizadas no modifica las características de las otoemisiones acústicas provocadas por clic en términos de amplitud de respuesta, reproductibilidad total, amplitud de respuesta (relación señal ruido) en las bandas de frecuencia de 1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 Hz y la reproductibilidad de la respuesta en dichas bandas
  
- III. No existe correlación entre la dosis de tratamiento, el tiempo de tratamiento, la dosis acumulada y la dosis acumulada ajustada al peso y la otoemisión acústica provocada por clic en términos de amplitud de respuesta, reproductibilidad total, amplitud de respuesta (relación señal ruido) en las bandas de frecuencia de 1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 Hz y el la reproductibilidad de la respuesta en dichas bandas.
  
- IV. El tratamiento con tobramicina de corta duración a dosis terapéuticas monitorizadas no produce ototoxicidad medible clínicamente mediante otoemisiones acústicas.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Nadol JB, Jr. Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals. *Hear Res.* 1988;34(3):253-66.
2. Liberman MC. Physiology of cochlear efferent and afferent neurons: direct comparisons in the same animal. *Hear Res.* 1988;34(2):179-91.
3. Von Békésy G. Current status of theories of hearing. *Science.* 1956;123(3201):779-83.
4. Greenwood DD. A cochlear frequency-position function for several species--29 years later. *J Acoust Soc Am.* 1990;87(6):2592-605.
5. Evans EF. The sharpening of cochlear frequency selectivity in the normal and abnormal cochlea. *Audiology.* 1975;14(5-6):419-42.
6. Gold T, Pumphrey RJ. Hearing. I. The Cochlea as a Frequency Analyzer. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences.* 1948;135(881):462-91.
7. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am.* 1978;64(5):1386-91.
8. Kemp DT, Chum R. Properties of the generator of stimulated acoustic emissions. *Hear Res.* 1980;2(3-4):213-32.
9. Davis H. An active process in cochlear mechanics. *Hear Res.* 1983;9(1):79-90.
10. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature.* 2000;405(6783):149-55.
11. Patuzzi R. Cochlear mechanics and macromechanics. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR, editors. *The Cochlea.* 8. New York: Springer; 1996. p. 186-257

12. Rhode WS. Distortion product otoacoustic emissions and basilar membrane vibration in the 6-9 kHz region of sensitive chinchilla cochleae. *J Acoust Soc Am.* 2007;122(5):2725-37.
13. Ruggero MA, Rich NC, Recio A, Narayan SS, Robles L. Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea. *J Acoust Soc Am.* 1997;101(4):2151-63.
14. Félix-Muñiz J. Estudio de la correlación existente entre el efecto supresor contralateral y la fatiga auditiva mediante otoemisiones acústicas transitorias. Valencia: Universidad de Valencia; 2004.
15. Gold T, Pumprey RJ. Hearing I. The Cochlea as a Frequency Analyzer. *Proceedings Royal Society London B.* 1948;135:462-91
16. Wilson JP. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. *Hear Res.* 1980;2(3-4):233-52.
17. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11(2):144-54.
18. Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: normative findings. *Ear Hear.* 1990;11(2):106-20.
19. Lamprecht-Dinnesen A, Pohl M, Hartmann S, Heinecke A, Ahrens S, Muller E, et al. Effects of age, gender and ear side on SOAE parameters in infancy and childhood. *Audiology & neuro-otology.* 1998;3(6):386-401.
20. Qi B, Cheng X, En H, Huang L, Zhang L. Characterization of spontaneous otoacoustic emissions in full-term newborns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(12):2286-91.
21. Hubbard AE, Mountain DC. Alternating current delivered into the scala media alters sound pressure at the eardrum. *Science.* 1983;222(4623):510-2.

22. Lichtenstein V, Stapells DR. Frequency-specific identification of hearing loss using transient-evoked otoacoustic emissions to clicks and tones. *Hear Res.* 1996;98(1-2):125-36.
23. Collet L, Gartner M, Moulin A, Kauffmann I, Disant F, Morgon A. Evoked otoacoustic emissions and sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(9):1060-2.
24. Neely ST, Norton SJ, Gorga MP, Jesteadt W. Latency of auditory brain-stem responses and otoacoustic emissions using tone-burst stimuli. *J Acoust Soc Am.* 1988;83(2):652-6.
25. Kandzia F, Oswald J, Janssen T. Binaural measurement of bone conduction click evoked otoacoustic emissions in adults and infants. *J Acoust Soc Am.* 2011;129(3):1464-74.
26. Prieve BA, Hancur-Bucci CA, Preston JL. Changes in transient-evoked otoacoustic emissions in the first month of life. *Ear Hear.* 2009;30(3):330-9.
27. Caballero Mallea J, Marco Algarra J, Mallea Canizares I, Morant Ventura A. [The study of evoked otoacoustic emissions in children]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1994;45(1):13-8.
28. Morant A, Marco J, Perez B, Caballero J, Contreras A. Registro de Otoemisiones provocadas en población adulta normoyente: percentiles de normalidad. *Anales ORL Ibero-americanos.* 1995;4:363-77.
29. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology.* 1988;27(1):27-35.
30. Sequi JM. Resultados preliminares en la aplicación de las otoemisiones acústicas provocadas en el periodo neonatal. *An Esp Ped.* 1992;36(1):73-5.
31. Watkin PM. Outcomes of neonatal screening for hearing loss by otoacoustic emission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F158-68.

32. Watkin PM. Neonatal otoacoustic emission screening and the identification of deafness. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(1):F16-25.
33. Silva GC, Delecrode CR, Kemp AT, Martins F, Cardoso AC. Transient Evoked and Distortion Product Otoacoustic Emissions in a Group of Neonates. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(3):255-8.
34. Aidan D, Lestang P, Avan P, Bonfils P. Characteristics of transient-evoked otoacoustic emissions (TEOES) in neonates. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(1):25-30.
35. Aidan D, Avan P, Bonfils P. Auditory screening in neonates by means of transient evoked otoacoustic emissions: a report of 2,842 recordings. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(6):525-31.
36. Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP. Growth of evoked otoacoustic emissions during the first days postpartum. A preliminary report. *Audiology.* 1992;31(3):140-9.
37. Carvalho RM, Sanches SG, Ibidi SM, Soares JC, Durante AS. Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015.
38. van Zanten BG, Kok MR, Brocaar MP, Sauer PJ. The click-evoked oto-acoustic emission, c-EOAE, in preterm-born infants in the post conceptional age range between 30 and 68 weeks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;32 Suppl:S187-97.
39. Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP, Jongejan HT. Click-evoked oto-acoustic emissions in very-low-birth-weight infants: a cross-sectional data analysis. *Audiology.* 1994;33(3):152-64.
40. Gkoritsa E, Korres S, Psarommatis I, Tsakanikos M, Apostolopoulos N, Ferekidis E. Maturation of the auditory system: 1. Transient otoacoustic emissions as an index of inner ear maturation. *Int J Audiol.* 2007;46(6):271-6.
41. Berninger E. Characteristics of normal newborn transient-evoked otoacoustic emissions: ear asymmetries and sex effects. *Int J Audiol.* 2007;46(11):661-9.

42. Don M, Ponton CW, Eggermont JJ, Masuda A. Gender differences in cochlear response time: an explanation for gender amplitude differences in the unmasked auditory brain-stem response. *J Acoust Soc Am*. 1993;94(4):2135-48.
43. Johnsen NJ, Bagi P, Parbo J, Elberling C. Evoked acoustic emissions from the human ear. IV. Final results in 100 neonates. *Scand Audiol*. 1988;17(1):27-34.
44. Kei J, Allison-Levick J, Dockray J, Harrys R, Kirkegard C, Wong J, et al. High-frequency (1000 Hz) tympanometry in normal neonates. *J Am Acad Audiol*. 2003;14(1):20-8.
45. Stevens JC, Webb HD, Hutchinson J, Connell J, Smith MF, Buffin JT. Click evoked otoacoustic emissions in neonatal screening. *Ear Hear*. 1990;11(2):128-33.
46. Bonfils P, Dumont A, Marie P, Francois M, Narcy P. Evoked otoacoustic emissions in newborn hearing screening. *Laryngoscope*. 1990;100(2 Pt 1):186-9.
47. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-71.
48. Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;32(3):265-74.
49. Vohr BR. Universal screening for infant hearing impairment. *Pediatrics*. 1994;94(6 Pt 1):948-9; author reply 59-63.
50. Lutman ME, Davis AC, Fortnum HM, Wood S. Field sensitivity of targeted neonatal hearing screening by transient-evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear*. 1997;18(4):265-76.
51. Mason SM. Automated system for screening hearing using the auditory brainstem response. *Br J Audiol*. 1988;22(3):211-3.



52. Cavalcanti HG, Melo LP, Buarque LF, Guerra RO. Overview of newborn hearing screening programs in Brazilian maternity hospitals. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(4):346-53.
53. Caluraud S, Marcolla-Bouchetemble A, de Barros A, Moreau-Lenoir F, de Sevin E, Rerolle S, et al. Newborn hearing screening: analysis and outcomes after 100,000 births in Upper-Normandy French region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):829-33.
54. Ulusoy S, Ugras H, Cingi C, Yilmaz HB, Muluk NB. The results of national newborn hearing screening (NNHS) data of 11,575 newborns from west part of Turkey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(20):2995-3003.
55. Arslan S, Isik AU, Imamoglu M, Topbas M, Aslan Y, Ural A. Universal newborn hearing screening; automated transient evoked otoacoustic emissions. *B-ENT.* 2013;9(2):122-31.
56. Atas B, Altunhan H, Eryilmaz MA, Atas E. Frequency of congenital hearing loss in 43,503 healthy newborn infants in Konya, Turkey. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(8):727-8.
57. Chen G, Yi X, Chen P, Dong J, Yang G, Fu S. A large-scale newborn hearing screening in rural areas in China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(12):1771-4.
58. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 1987;8(2):73-81.
59. MacDougall C, Chambers H. Aminoglycosides. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 1. New York: Mc-Graw-Hill; 2011.
60. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(5):705-12.

61. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002;122(1):219-26.
62. Yow MD. An overview of pediatric experience with amikacin. *Am J Med*. 1977;62(6):954-8.
63. Philips JB, 3rd, Satterwhite C, Dworsky ME, Cassady G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1982;2(2):121-5.
64. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1997;24(5):786-95.
65. Ward K, Theiler RN. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):498-506.
66. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(4):F294-300.
67. Banerjee S, Narayanan M, Gould K. Monitoring aminoglycoside level. *BMJ*. 2012;345:e6354.
68. Barnes BJ, Wiederhold NP, Micek ST, Polish LB, Ritchie DJ. Enterobacter cloacae ventriculitis successfully treated with cefepime and gentamicin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003;23(4):537-42.
69. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Jr., Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):713-21.

70. Kein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Klein Ra, editor. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 1. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. p. 943-98.
71. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B, Grupo de Hospitales C. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med.* 2000;28(4):309-15.
72. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):320-39.
73. Chayasirisobhon S, Yu L, Griggs L, Westmoreland SJ, Leu N. Recording of brainstem evoked potentials and their association with gentamicin in neonates. *Pediatr Neurol.* 1996;14(4):277-80.
74. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, Gerberi MT, Dyrstad SS, Larsen DL, et al. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res.* 2007;226(1-2):92-103.
75. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(9):2502-9.
76. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ, Phillips DS, Frey RH, Noffsinger D, et al. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear.* 1999;20(6):497-505.
77. Kusunoki T, Cureoglu S, Schachern PA, Baba K, Kariya S, Sampaio A, et al. Effects of gentamicin on sensorineural elements of the cochlea in human temporal bones. *Am J Otolaryngol.* 2004;25(5):313-7.
78. Neu HC, Bendush CL. Ototoxicity of tobramycin: a clinical overview. *J Infect Dis.* 1976;134 Suppl:S206-18.

79. Choung YH, Taura A, Pak K, Choi SJ, Masuda M, Ryan AF. Generation of highly-reactive oxygen species is closely related to hair cell damage in rat organ of Corti treated with gentamicin. *Neuroscience*. 2009;161(1):214-26.
80. Hirose K, Hockenbery DM, Rubel EW. Reactive oxygen species in chick hair cells after gentamicin exposure in vitro. *Hear Res*. 1997;104(1-2):1-14.
81. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008;249(2-3):91-6.
82. de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):622-7.
83. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1538-44.
84. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics*. 2005;6(1):27-36.
85. Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, Griffiths K, Gopinath B, Wang JJ, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med*. 2009;360(6):642-4.
86. Brummett RE, Morrison RB. The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(4):406-10.
87. Falcão AC, Buelga DS, Méndez ME, García MJ, Pardo M. Population kinetics of tobramycin in neonates. *Ther Drug Monit*. 2001;23(3):202-8.
88. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(4):392-9.

89. Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposal for a simple regimen that achieves target levels. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2003;23(8):635-9.
90. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(3):234-40.
91. Lobue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore? *Chest.* 2005;127(4):1098-101.
92. Fox DJ, Cooper MD, Speil CA, Roberts MH, Yanik SC, Meech RP, et al. d-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models. *J Cyst Fibros.* 2015.
93. Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to the effective use of otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11(2):93-105.
94. Liu J, Wang N. Effect of age on click-evoked otoacoustic emission: A systematic review. *Neural Regen Res.* 2012;7(11):853-61.
95. Naeimi M, Maamouri G, Boskabadi H, Golparvar S, Taleh M, Esmaeeli H, et al. Assessment of aminoglycoside-induced hearing impairment in hospitalized neonates by TEOAE. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;61(4):256-61.
96. Sequi-Canet JM, Sala-Langa MJ, Collar Del Castillo JI. [Perinatal factors affecting the detection of otoacoustic emissions in vaginally delivered, healthy newborns, during the first 48 hours of life]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014;65(1):1-7.
97. Salina H, Abdullah A, Mukari SZ, Azmi MT. Effects of background noise on recording of portable transient-evoked otoacoustic emission in newborn hearing screening. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(4):495-9.

98. Saitoh Y, Sakoda T, Hazama M, Funakoshi H, Ikeda H, Shibano A, et al. Transient evoked otoacoustic emissions in newborn infants: Effects of ear asymmetry, gender, and age. *J Otolaryngol.* 2006;35(2):133-8.
99. Ribeiro GE, da Silva DP, Montovani JC. [Assessment of levels of otoacoustic emission response in neonates with perinatal asphyxia]. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(3):189-93.
100. Jiang ZD, Zang Z, Wilkinson AR. Cochlear function in 1-year-old term infants born with hypoxia-ischaemia or low Apgar scores. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):160-5.
101. Cavalcante JM, Isaac Mde L. Analysis of otoacoustic emissions in neonates at term and preterm. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(5):582-8.
102. Durante AS, Carvalho RM, da Costa FS, Soares JC. [Characteristics of transient evoked otoacoustic emissions in newborn hearing screening program]. *Pro Fono.* 2005;17(2):133-40.
103. Kapoor R, Panda NK. Transient evoked otoacoustic emissions. *Indian J Pediatr.* 2006;73(4):283-6.
104. Cassidy JW, Ditty KM. Gender differences among newborns on a transient otoacoustic emissions test for hearing. *J Music Ther.* 2001;38(1):28-35.
105. Berninger E, Westling B. Outcome of a universal newborn hearing-screening programme based on multiple transient-evoked otoacoustic emissions and clinical brainstem response audiometry. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(7):728-39.
106. Durante AS, Ibidi SM, Lotufo JP, Carvalho RM. Maternal smoking during pregnancy: impact on otoacoustic emissions in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(9):1093-8.
107. Paschoal CP, Azevedo MF. Transient otoacoustic emissions in infants of diabetic mothers. *Pro Fono.* 2004;16(2):197-202.

108. Hotz MA, Probst R, Harris FP, Hauser R. Monitoring the effects of noise exposure using transiently evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol.* 1993;113(4):478-82.
109. Attias J, Horovitz G, El-Hatib N, Nageris B. Detection and Clinical Diagnosis of Noise-Induced Hearing Loss by Otoacoustic Emissions. *Noise Health.* 2001;3(12):19-31.
110. Lahav A. Questionable sound exposure outside of the womb: frequency analysis of environmental noise in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2015;104(1):e14-9.
111. Daly JS, Dodge RA, Glew RH, Keroack MA, Bednarek FJ, Whalen M. Effect of time and temperature on inactivation of aminoglycosides by ampicillin at neonatal dosages. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 1997;17(1):42-5.
112. Bray P. Click evoked emissions and the development of a clinical otoacoustic hearing test instrument. . London: University of London; 1989.
113. Ryan S, Kemp DT. The influence of evoking stimulus level on the neural suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res.* 1996;94(1-2):140-7.
114. Orts Alborch M, Morant Ventura A, García Callejo J, Ferrer Baixauli F, Martínez Beneito MP, Marco Algarra J. [Monitoring drug ototoxicity with distortion products]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000;51(5):387-95.
115. Collet L, Veuillet E, Bene J, Morgon A. Effects of contralateral white noise on click-evoked emissions in normal and sensorineural ears: towards an exploration of the medial olivocochlear system. *Audiology.* 1992;31(1):1-7.
116. Tanaka Y, Suzuki M, Inoue T. Evoked otoacoustic emissions in sensorineural hearing impairment: its clinical implications. *Ear Hear.* 1990;11(2):134-43.

117. Thornton AR, Kimm L, Kennedy CR, Cafarelli-Dees D. A comparison of neonatal evoked otoacoustic emissions obtained using two types of apparatus. *Br J Audiol.* 1994;28(2):99-109.
118. Maxon AB, White KR, Vohr BR, Behrens TR. Using transient evoked otoacoustic emissions for neonatal hearing screening. *Br J Audiol.* 1993;27(2):149-53.
119. Harris FP, Probst R, Wenger R. Repeatability of transiently evoked otoacoustic emissions in normally hearing humans. *Audiology.* 1991;30(3):135-41.
120. Mir Plana B, Sequi Canet JM, Paredes Cencillo C, Brines Solanes J. [Influence of the middle ear on the measurement of otoacoustic emissions]. *An Esp Pediatr.* 1997;47(2):162-6.
121. Morant-Ventura J, Marco-Algarra J. Otoemisiones acústicas espontáneas, provocadas y productos de distorsión: Fundamentos, métodos y aplicaciones clínicas. *Vertére.* 1997:5-14.
122. Almenar Latorre A, Tapia Toca MC, Fernandez Perez C, Moro Serrano M. [A combined neonatal hearing screening protocol]. *An Esp Pediatr.* 2002;57(1):55-9.
123. Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP, Wallenburg HC. Click-evoked otoacoustic emissions in 1036 ears of healthy newborns. *Audiology.* 1993;32(4):213-24.
124. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res.* 1989;42(2-3):143-56.
125. Zorowka P, Schmitt HJ, Eckel HE, Lippert KL, Schönberger W, Merz E. Serial measurements of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) in healthy newborns and in newborns with perinatal infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;27(3):245-54.
126. Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope.* 1994;104(9):1130-4.



127. Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(2):150-5.
128. Kakigi A, Hirakawa H, Harel N, Mount RJ, Harrison RV. Basal cochlear lesions result in increased amplitude of otoacoustic emissions. *Audiology & neuro-otology.* 1998;3(6):361-72.
129. Henley CM, Rybak LP. Ototoxicity in developing mammals. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;20(1):68-90.
130. Henley CM, Weatherly RA, Martin GK, Lonsbury-Martin B. Sensitive developmental periods for kanamycin ototoxic effects on distortion-product otoacoustic emissions. *Hear Res.* 1996;98(1-2):93-103.
131. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions--an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;50(3):177-84.