



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

**FRECUENCIA DE OTOTOXICIDAD AL USO DE AMINOGLUCÓSIDOS EN EL
TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD
DE NEONATOLOGÍA.**

PRESENTA:

JOSE ANTONIO OCHOA RETES

Residente de segundo grado.

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. NORA SELENE MARTÍNEZ FÉLIX

Jefa del servicio de neonatología.

DR. FELIPE PERAZA GARAY

**Asesor estadístico, doctor en ciencias con orientación en
Probabilidad y estadística.**

DRA. ALMA ROSA DE LA MORA FERNANDEZ

**Otorrinolaringología pediátrica
Miembro del Depto. de CIDOCS**

CULIACÁN, SINALOA, A FEBRERO DEL 2020

Dr. Carlos Fernando Corona Sapién
Director general de CIDOCS

Dra. Erika María Celis Aguilar
Dirección de enseñanza CIDOCS/HCC

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de investigación CIDOCS

Dra. Nora Selene Martínez Félix.
Director de tesis
Pediatra neonatólogo.
Jefe del servicio de neonatología del HCC.

Dr. Felipe Peraza Garay
Asesor estadístico
Doctor en ciencias con orientación en
probabilidad y estadística

Dra. Alma Rosa De la Mora Fernández
Doctorado en farmacología y fisiología.
Miembro del Depto.de CIDOCS.

Agradecimientos:

Aprovecho este espacio para agradecer a quienes me ayudaron a realizar este trabajo de tesis muy en especial a mi directora de tesis la Dra. Nora Selene Martinez Félix de quien estoy profundamente agradecido por haberme aceptado en su servicio para realizar la subespecialidad de neonatología, por haber sido mi maestra, compañera y amiga en este tiempo, por sus consejos y hasta regaños merecidos, fue un proceso de aprendizaje y crecimiento en mi persona. También agradezco a mi estadístico el Dr. Felipe Peraza por haber ayudado en gran parte de mi trabajo, con todos esos números difíciles, a la Dra. Perla Gutierrez por esa gran paciencia y apoyo en todas mis dudas, por su disposición siempre para ayudar. A la Dra. Alma Rosa De La Mora quien me apoyo con su conocimiento y dedicación al revisar a todos los pacientes y llevar en conjunto mi protocolo. A la Dra. Yesenia Alexhel Elizalde por contribuir en gran parte de mi trabajo, paciencia y apoyo. Al servicio de medicina preventiva en especial a la enfermera Esther por siempre estar a disposición de ayudar y realizar el tamiz auditivo.

A mis dos mamás, a mi padre que desde arriba me apoya, a mis hermanos, ya que sin todos ellos no hubiera sido posible llegar hasta donde actualmente me encuentro, por su paciencia, comprensión, consejos y hasta regaños, una disculpa por el tiempo que no he estado con ellos.

A todas aquellas personas que indirectamente han contribuido en mi carrera y formación profesional, me refiero a amigos y doctores de mi servicio de neonatología.

Índice

CAPÍTULO 1: Marco teórico.....	8
CAPÍTULO 2.- Planteamiento del problema:.....	30
CAPÍTULO 3.- Justificación:.....	31
CAPÍTULO 4.- Hipótesis:.....	34
CAPÍTULO 5.- Objetivos:	35
CAPÍTULO 6.- Material y métodos:	36
.....	47
CAPÍTULO 7.- Aspectos éticos:	48
CAPÍTULO 8.- Recursos y financiamiento:	49
CAPÍTULO 9.- Resultados:	50
CAPÍTULO 10.- Discusión:.....	54
CAPÍTULO 11.- Conclusión:.....	57

TÍTULO:

**FRECUENCIA DE OTOTOXICIDAD AL USO DE AMINOGLUSÓSIDOS EN EL
TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.**

CAPÍTULO 1: Marco teórico.

El uso de aminoglucósidos ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de ototoxicidad en la población neonatal, dichos antibióticos son usados comúnmente en monoterapia o combinados en este grupo etario para el tratamiento de la sepsis neonatal ya sea temprana o tardía en algunos casos por lo que el presente estudio se base en este grupo de riesgo para presentar cierta ototoxicidad.

La OMS contempla a los aminoglucósidos y antipalúdicos como medicamentos ototóxicos que pueden llegar a causar sordera, siendo esta la pérdida parcial o total de la audición en uno o en ambos oídos. Establece además que 5 de cada 1000 Recien Nacido (RN) nacen con una pérdida de audición o la sufren en la primera infancia¹.

Historia.

El descubrimiento de los antibióticos derivados de los aminoglucósidos se realizaron desde los años 40', Waskman y colaboradores fueron los primeros investigadores que aislaron cepas microbianas (*Streptomyces griceus*) desarrollaron el primer aminoglucósido llamado Estreptomina con una actividad antimicrobiana potente, siete años después fue la Neomicina gracias al aislamiento de otra flora bacteriana llamada *Streptomyces fradiae*. En el año 1957 atreves del *Streptomyces*

kanamiceticus el tercer aminoglucósido: Kanamicina. Fue así que hasta el año 1963 Weisten y Cols relocalizan la Gentamicina: el cual es uno de los antimicrobianos más utilizados en el mundo hoy en día como la primer línea de tratamiento en el RN, así mismo el mismo año se realiza Netilmicina obtenidos del actinomiceto *Micromonospora*. En el año 1972 sale al mercado otro antimicrobiano tobramicina y la Amikacina (derivado semisintético de la Kanamicina) que al igual que la Gentamicina son los más usados como el primer esquema de tratamiento para sepsis en el RN².

Propiedades químicas.

Se define teóricamente según Laurence en su libro farmacológico 11va edición como: “Dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa, que por lo común, está en una posición central. La hexosa o aminociclitol es una heptidina (como la estreptomicina) o una 2-desoxiestreptamina (todos los demás aminoglucósidos disponibles). Las familias de estos fármacos se diferencian por los aminoazúcares unidos al aminociclitol.” así mismo los aminoglucósidos más comunes utilizados en neonatología: como ya mencionamos anteriormente son gentamicina quien posee dos aminoazúcares y la amikacina que posee dos aminoazúcares unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina².

Mecanismos de acción.

Los aminoglucósidos son antimicrobianos que a mayor concentración mayor rapidez es su actividad bactericida, su mecanismo de acción exacto es penetrando la membrana bacteriana difundiendo por medio de canales acuosos formados por porinas, proteínas que se encuentran en la membrana externa de las bacterias gramnegativas y penetran el espacio periplasmático uniéndose a los ribosomas 30s y 50s inhibiendo la síntesis proteicas. “Existen dos tipos de transporte de las proteínas; Fase I dependiente de energía en la cual se lleva a cabo el transporte ulterior de los aminoglucósidos por la membrana citoplasmática (interna) dependiente de electrones y fase II dependiente de energía en donde las proteínas aberrantes producidas pueden insertarse en la membrana bacteriana, alterando su permeabilidad y se estimula el paso de más aminoglucósido, perturbando el ciclo normal de la función de la función ribosómica al interferir el inicio de la síntesis proteínica”. La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, kanamicina, netilmicina y amikacina se orientan fundamentalmente contra bacilos gramnegativos aerobios y tienen poco efecto contra la mayor parte de las bacterias gram positivas, por lo que su uso terapéutico es combinado con otro antimicrobianos dirigido para bacterias gram positivas que el más usado es penicilina como primera línea o vancomicina como segunda línea, ambos dirigidos contra la pared celular bacteriana, ambos antibióticos tienen un efecto bactericida sinérgico in vitro contra *enterococo*, *estreptococo* y *estafilococo*².

Mecanismo de Absorción.

“Son cationes ampliamente polares, por lo cual tienen absorción muy escasa en las vías gastrointestinales. Después de la aplicación rectal se absorben menos del 1%. No son inactivados en el intestino por lo que cantidades incuantificables se eliminan por medio de las heces. En personas con insuficiencia renal a las cuales se aplican aminoglucósidos vía rectal pueden acumularse concentraciones tóxicas. La instilación en cavidades corporales con superficies serosas puede estimular la absorción rápida y con ello causar efectos adversos inesperados, como lo es bloqueo neuromuscular. También puede surgir intoxicación si se aplican de manera local por periodos largos, tal es el caso de quemaduras, heridas y úlceras cutáneas, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de 30 a 90 minutos y son semejantes a las concentraciones observadas en la aplicación de 30 minutos de una infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos”².

Distribución.

“Por su naturaleza polar, son excluidos en gran medida en casi todas las células del sistema nervioso central (SNC) y el ojo. Tiene un volumen de distribución del 25% del peso corporal magno lo cual es cifra cercana a la del volumen de líquido extracelular. Las concentraciones de estos aminoglucósidos en secreciones y tejidos son pequeñas, solamente se encuentran en concentraciones máximas en corteza renal así como endolinfa y perilinfa del oído interno, con el riesgo de

nefrotoxicidad y ototoxicidad.” Cabe mencionar que durante la gestación existe el mayor riesgo de acumulación de sus compuestos en el plasma fetal y líquido amniótico potenciando el riesgo de morbilidad neonatal. Por ejemplo al Estreptomina y la tobramicina cuentan con mayor riesgo de sordera neonatal por su uso durante la gestación².

Rodríguez y cols. En el 2010 publican en una revisión del efecto antitóxico de amino glucósidos refiriendo el mecanismo por el cual estos producen daño en células receptoras sensoriales del oído interno y de esta manera produce daño de las células ciliadas de la cóclea (CC) situadas en el órgano de Corti (OC) y degeneración retrograda de las neuronas del ganglio espiral lo cual ocasiona sordera neurosensorial ocasionando sordera permanente por formación de especies reactivas de oxígeno por la liberación de los niveles de óxido nítrico y los radicales peroxinitrilo³.

Posología.

“En Múltiples estudios se ha demostrado que la administración de la dosis total una vez al día tiene menos efectos adversos y es tan eficaz como los esquemas de varias dosis. La razón quizá es un efecto de umbral por la acumulación del fármaco en riñón y oído. Un régimen de una vez al día, a pesar de la concentración pico más alta, proporciona un periodo más prolongado durante el cual las cifras se

encuentran por debajo del umbral de toxicidad en comparación con esquemas de dosis múltiples” es por ello que este esquema se usa en grupos étnicos de neonatos, pediátricos y embarazadas².

Según Taketomo, refiere farmacocinética de la vida media de amikacina en RN con peso bajo al nacer en los primeros 3 días de vida de 7 horas y en RNT mayores de 7 días de vida con vida media más corta de 4 a 5 horas. Mientras que el tiempo en alcanzar las concentraciones séricas máxima es por vía intramuscular es de 45 a 120 minutos y por vía intravenosa es de 30 minutos después de la infusión. En cuanto a la dosificación en este grupo de edad que aunque no está bien establecida la dosis debe basarse en tomar medidas de vigilancia en prolongación de la vida media en aquellos que nazcan con antecedentes de hipoxia intrauterina o al nacer de cualquier índole⁴. Labueane en el 2001, Allegaert en el 2008 y Sherwin en el 2009 coinciden en que la dosis en el RN lo marca de acuerdo a la edad posmenstrual la cual en la actualidad no es de mucho uso⁵. Sin embargo Thomas E. en su bibliografía en el manual Neofax 12va. Edición lo indica por edad gestacional e intervalos de horas: Menor de 29 de gestación 15mg/k/dosis cada 48 horas. De 30 a 33 semanas de edad gestacional de 14 mg/k/dosis cada 48 horas y RN de 34 a 37 SDG la dosis la indica de 12mg/k/dosis cada 36 horas y en mayores de 38 SDG es la misma dosis pero con intervalos de cada 24horas⁶.

Eliminación.

Goodman y Gilman describe en su literatura que se excretan casi por completo mediante la filtración glomerular y alcanza concentraciones de 50 a 200ug/ml en la orina. La semivida en el plasma es semejante y varía de 2 a 3hr en individuos con función renal normal. La excreción es similar en adultos y niños mayores de seis meses, sin embargo en recién nacidos puede ser de 8 a 11hr durante la primer semana de vida que pesa menos de 2kg y de unas 5hr en los que pesan más de 10 kg² y Taketomo lo describe muy similar como una eliminación del 94 al 98% que se excreta sin cambios en la orinal⁴.

Efectos adversos.

Como ya se mencionó anteriormente el efecto adverso que tiene sobre la función vestibular y auditiva en el oído interno lo cual es mayor cuando las concentraciones plasmáticas son más altas tal cual se refirió en el párrafo anterior. Estos efectos se han vinculado con mutaciones en un gen de RNA ribosómico mitocondrial, lo que indica que en este efecto secundario influye la predisposición genética según la publicación de Bates en el 2003. Así mismo Wersall y cols. En el 1973 publican un estudio realizado en cobayos expuestos a grandes dosis de gentamicina indicaron degeneración de células ciliadas sensoriales tipo I en la porción central de la cresta ampollar (órgano vestibular) y fusión se cilios sensoriales individuales en cilios gigantes. En conclusión conforme se aumentan las dosis o prolonga la exposición, el daño evoluciona ocasionado afectación en la base del caracol, lugar en donde se

procesan los sonidos de alta frecuencia hasta la punta, sitio necesario para la percepción de frecuencias bajas. “Una vez que se pierden las neuronas sensoriales, no hay regeneración; en consecuencia, ocurre degeneración retrógrada del nervio auditivo y la sordera es irreversible². Croos y cols en el 2015 publican en el Journal of pediatrics que los marcadores inflamatorios y los LPS aumentan la captación de aminoglucósidos en la cóclea a nivel de la estría vascular ocasionando mayor ototoxicidad y pérdida sensorial de células ciliadas⁷.

Toda la clase de aminoglucósidos afectan las funciones coclear y vestibular, sin embargo la Gentamicina en especial origina efectos vestibulares mientras que la amikacina afecta más bien la función del nervio auditivo. Cabe señalar que en nuestro nosocomio se maneja la amikacina como terapia antimicrobiana.

El neonato está sometido a presentar alto riesgo de complicaciones auditivas por las múltiples morbilidades que se expone por su inmadurez gestacional, por lo que tiene alto riesgo de presentar datos de respuesta inflamatoria sistémica por diversos padecimientos: sepsis, enterocolitis, gastrosquisis entre otras, lo cual ameritan como primer esquema de manejo el uso de aminoglucósido combinado a un derivado de penicilina resistente a beta lactámico.

En el año 2015 Mackinney y cols realizaron un estudio en ratas para observar la ototoxicidad a la explosión de aminoglucósidos en donde se toma en cuenta la

cronofarmacocinética (tiempo de administración dependiente; basado en la absorción, distribución y eliminación) Usando la respuesta auditiva del tallo cerebral (ABR) con mediciones en intervalos de 2 semanas ya sea en el periodo del descanso diurno o nocturno libre de administración del medicamento, en diferentes grupos de ratas que se administró kanamicina y gentamicina con una duración de 6 semanas, mostrando una mayor pérdida de la audición para los grupos diurnos. Con este estudio se propuso tomarse en cuenta el mecanismo cronotoxicológico con objetivo de minimizar o equilibrar los efectos adversos no deseables⁸.

Incidencia y tamiz auditivo Neonatal en México.

En el 2013 en los estados unidos (EE. UU), de 4 millones de nacimientos el 12% son los que ingresan a las salas de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y de estos el 2 a 4 % presentan una incidencia de pérdida de audición al ser egresados del hospital sin contemplar a aquellos que son diagnosticados después del alta por seguimiento pediátrico. La mayoría de estos ingresos en las salas de terapias neonatales reciben terapia profiláctica a base de un aminoglucósido como manejo de primera línea (amikacina y una B-Lactamasa como ampicilina) hasta que se descarta la infección o sepsis temprana (48 a 72 horas), al confirmarse la sepsis se continúa el esquema de antibiótico por 7-10 días o más⁹. Cabe mencionar que estos protocolos no solo se usan en los EU sino en todo el mundo.

En el mismo año España reporta una incidencia del 7.69% de hipoacusia en la población de riesgo, lo cual supone un 2.8 casos por cada 1000 nacidos vivos según la publicación del 2013 de Robles y Cols ante un estudio en atención infantil temprana en este grupo de niños con potenciales riesgos¹⁰.

La incidencia de hipoacusia en la población en general, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía basado en el Censo de Población y Vivienda del 2010, el 12.1% de la población con discapacidad tiene problemas auditivos y en el 2012 la Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud (SPPS) reportó una prevalencia de hipoacusia pediátrica de 1.4 en cada 1000 nacimientos. Lino González y Cols hablan en el 2015 sobre los problemas de salud pública que existen en México según las estadísticas que arroja los resultados de tamiz auditivo en RN para trastornos de audición¹¹. Por medio del senado de la república se modificó el artículo 61 el cual habla sobre la ley general de salud en materia de salud auditiva, la cual se encuentra actualmente vigente desde el año 2005 en donde se establece el Tamiz auditivo a todos los RN sin embargo sólo se efectuó en algunos hospitales públicos y privados, fue hasta en el 2009 la secretaria de salud publico el programa de acción específico para la realización del tamiz auditivo y su detección temprana con el objetivo de promover la detección oportuna de hipoacusia y sordera en el RN con o sin factores de riesgo, y en el 2011 el senado de la república aprobó una reforma a la ley general de salud en estudiar de manera obligatoria la prueba de tamiz auditivo¹² sin embargo en el en el 2012 se publica solo una cobertura del 57% por tal motivo en el 2013 el sistema de protección social en salud adquirió y distribuyo equipo para el diagnóstico temprano de discapacidad auditiva por lo que

inició con centros de atención audiológica en 32 unidades federales para mejorar el porcentaje de cobertura¹¹ postulando la realización del tamiz auditivo neonatal para todos los RN y con ello permitir la identificación temprana de problemas de audición y su tratamiento, de tal manera que por protocolos y guías de manejo internacionales de estas complicaciones sea lo más temprano posible a no más de un año de edad alcanzada en el lactante con la finalidad de mejorar las condiciones de neurodesarrollo¹³ ya que se ha demostrado en diversos estudios que la hipoacusia durante los primeros 6 meses de vida interfiere con un desarrollo normal del habla y el lenguaje oral. Es por esta razón la importancia del diagnóstico antes de los 3 meses de edad y comenzar un tratamiento dentro de los primeros 6 meses de vida¹⁴.

En países desarrollados realmente desde el año 1993 la Asociación Mexicana de Pediatría (AMP) implementó de manera universal el tamiz auditivo neonatal en países desarrollados, el cual constituye el primer paso para la detección de hipoacusia; y actualizado en el 2010 junto con la American Development Conference on Neonatal Hearing Screening, y la CODEPEH (Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil) en la realización del TA neonatal desde el primer mes de vida y máximo a los 3 meses diagnosticar hipoacusia para que el manejo sea a los 6 meses de edad con la finalidad de mejorar el neurodesarrollo en el primer año de vida¹⁵. Mientras que en México los pioneros en implementar el TA neonatal fueron el Hospital Infantil Federico Gómez, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Hospital General de México¹¹. Carranza y Cols en el

2016 publica un estudio abarcando el periodo en que apenas se iniciaba la realización del TA en el neonato reportando la incidencia de discapacidad auditiva pero solo en RN *sin factores de riesgo* ya que fue estudio retrospectivo y descriptivo del Centro Médico ABC en la ciudad de México en el periodo que abarco desde el 2007 al 2013, cabe señalar que fue la era en que los pioneros del TA neonatal iniciaban con la atención temprana y tratamiento oportuno en aquellos RN con alteraciones auditivas¹⁵. Mientras que en un estudio más actualizado por Nermic Hrcic y Cols, en el 2018 se enfoca a estudiar a los RN *con factores de riesgo* mayormente asociados para presentar este trastorno, fue un estudio retrospectivo en un Hospital Materno Infantil de un Hospital de Bosnia encontrando que dentro los factores de riesgo para presentar este tipo de complicación: el uso de aminoglucósidos por 5 días alcanzo hasta 4 veces más riesgo de presentar parálisis auditiva así mismo se tomó en cuenta otros factores de riesgo como lo son la prematurez, asfixia, hiperbilirrubinemia y puntajes bajos se Apgar¹⁶.

Con respecto a los neonatos con factores de riesgo para trastorno auditivo el JCIH (conjunto de Audición Infantil) se comprometió con el objetivo de identificar de manera temprana todos los grados y tipos de pérdida auditiva en la infancia y reconocer las consecuencias del desarrollo de la pérdida auditiva desde grados leves de pérdida auditiva permanente y aunque la JCIH reconoce que estos trastornos pueden provocar un manejo y/o tratamiento oportuno, elaboró algoritmos recomendados en este grupo de niños, ya que el uso de la prueba de emisión otoacústica [OAE] por si sola puede ser un falso negativo para trastornos de audición, debido a que estos trastornos generalmente ocurren en niños que

requieren cuidado de la UCIN, la JCIH recomienda evaluarlos con tecnología capaz de detectar la neuropatía o hipoacusia mediante la medición automatizada de respuesta auditiva del tallo cerebral (ABR)¹⁷.

Es por eso que hoy en día todos los neonatos independientemente del resultado de la prueba auditiva durante el primer mes de vida deben recibir un monitoreo continuo repetitivo en caso de ser negativa la primera prueba para el desarrollo de conductas auditivas y habilidades de comunicación apropiadas para su edad ya que depende de la inmadurez del sistema coclear y vestibular para detectar las ondas de la prueba de emisiones otacústica, es decir a mayor prematurez mayor inmadurez y mayor es el riesgo de no ser confiables la primera medición.

En un estudio realizado en Brasil sobre la detección precoz de hipoacusia, se aplicó una encuesta a médicos neonatólogos, pediatras y residentes con el objetivo de valorar el conocimiento sobre factores de riesgo, diagnóstico precoz y rehabilitación de RN con alto riesgo de presentar discapacidad auditiva y se observó falta de conocimiento además de una falta de trabajo en conjunto con el especialista en materia de Otoneurología para compartir información¹⁸.

La detección precoz constituye la estrategia principal para el pronóstico y calidad de vida en todos los neonatos desde prematuros hasta aquellos que tengan factores de riesgo potenciales para presentar discapacidad auditiva así como morbilidades

asociadas. Se considera que las primeras doce semanas de vida son fundamentales para el desarrollo de las vías auditivas. En teoría la hipoacusia neonatal debería de ser diagnosticada antes de los 3 meses de edad y comenzar el tratamiento antes de los 6 meses, debido a su plasticidad cerebral para su neurodesarrollo interfiriendo con el desarrollo del lenguaje.

En México que es un país en vías de desarrollo la secretaria de salud pública en las guías de práctica clínica e hipoacusia neurosensorial bilateral e implantación coclear (guías del CENETEC) inicia a los 3 meses los estimuladores auditivos en aquellos niños que por seguimiento pediátrico no pasan las pruebas otacústicas así como potenciales evocados a un máximo de 3 repeticiones siendo alrededor de los 3 a los 6 meses el objetivo de iniciar con estimuladores otacústicos y ofrecer cirugía de ser necesario el implante coclear antes del año de edad sin embargo debido a tipo de población con el que se cuenta este objetivo aún no se alcanza de manera adecuada¹⁹.

Clasificación de Hipoacusia.

El protocolo de screening auditivo neonatal recomendado por la CODEPEH (Comisión para la Detección de la Hipoacusia Infantil) asociación española según Faustisno y Cols. En el 2017 consta de tres fases: 1.^a fase al nacimiento o antes del alta hospitalaria siendo el criterio de paso la obtención de onda V con PEATC-A a

40 dB de estimulación o la obtención de emisiones otoacústicas evocadas (OEA) bilaterales, 2.^a fase: los niños que no superan la primera son evaluados nuevamente a los 3 meses de edad y la 3.^a fase, en la que los niños que no superan tampoco la segunda exploración son evaluados por los ORL(otorrinolaringólogo) para el diagnóstico y tratamiento definitivos antes del sexto mes de vida. Es importante reseñar que tras la detección precoz debe existir un equipo multidisciplinar que lleve a cabo la orientación y el apoyo familiar así como la rehabilitación e integración del niño y su familia²⁰.

En México coincidimos en la clasificación diseñada por la Asociación Española de Pediatría (AEPED), por ser la más aceptada para discapacidad auditiva en el paciente pediátrico tal como lo menciona Pozo y cols en el 2015 en su publicación para detección de hipoacusia:

- 1) Afectación unilateral o bilateral.
- 2) De acuerdo al neurodesarrollo en lenguaje y aprendizaje del niño:
 - Hipoacusia Prelocutiva: Antes del inicio del lenguaje.
 - Hipoacusia perilocutiva: Durante el periodo del aprendizaje.
 - Hipoacusia post-locutiva: Después de la adquisición del lenguaje.
- 3) De acuerdo al grado de pérdida según la American Standards Institute:
 - Leve: Umbral auditivo entre 21 y 40 decibeles (db). Hay problemas en la audición en ambientes ruidosos o voz baja.
 - Moderada: Umbral entre 41 y 70 db. Se presentan problemas para adquirir el lenguaje.

- Severa: Umbral entre 71 y 90 db. Si no reciben ayuda no se produce el lenguaje.
- Profunda: Umbral mayor a 90 db. Solo hay comprensión labial ya que la comprensión auditiva es nula.

4) Según Etiología:

- Hereditaria.
- Adquirida.
- Idiopática.

5) Por localización de la alteración:

- Transmitida o conductiva: Las células del órgano de Corti no se estimulan por el sonido.
- Neurosensoriales o percepción: La alteración se localiza a nivel de cóclea o en la vía auditiva retococlear.
- Mixtas: Combinación de las anteriores¹⁴.

Emisiones otacústicas:

Fueron descritas por el año 1978 por David Keem “se realizan por medio de un dispositivo portátil, introduciéndose una pequeña sonda en el conducto auditivo externo la cual emite sonidos de intensidad baja a lo cual la cóclea responde con una emisión otoacústica catalogado como un “eco” que pasa de vuelta al oído medio al conducto auditivo y de esta manera es analizado por el dispositivo. El resultado se reporta como “Pass” (Pasa) o “refer” (Remitir) aproximadamente 30 segundos después²¹.

En un estudio de cohorte realizado en RNPT por Renata Mota y cols. En el cual evaluaron el efecto inhibitorio de la vía eferente por medio de emisiones otoacústicas se observó un efecto inhibitorio reducido del sistema olivococlear, lo cual actúa como un marcador de riesgo de trastorno de la audición y sus consecuencias, lo que sugiere un monitoreo más cercano de esta población²².

Potenciales auditivos:

“Es el registro de la actividad generada por el sistema nervioso auditivo central en respuesta de una estimulación acústica. La estimulación de la vía acústica se realiza por medio de un clic, el cual se transforma a través del órgano de Corti en un estímulo eléctrico que recorre toda la vía auditiva hasta llegar a la corteza cerebral. Al tiempo en el que recorre toda la vía auditiva desde que se generó el estímulo se le conoce como periodo de latencia.” Se considera una prueba no invasiva, fácil de realizar en donde el niño coopera adecuadamente, sin necesidad de alguna intervención adicional. Las diferentes estaciones nerviosas que estimula la vía auditiva son identificadas en el trazo, de la siguiente manera:

-Onda I: Actividad eléctrica del ganglio espiral.

- Onda II. Parte posterior del núcleo coclear anteroventral y zona anterior del núcleo coclear posteroventral.

- Onda III: Parte anterior del núcleo coclear anteroventral ipsilateral y núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral.
- Onda IV: Células isolaterales y contralaterales de la oliva medial superior.
- Onda V: Células del lemnisco lateral y/o colículo anterior.

La prueba se realiza colocando un electrodo en la mastoides (Referencia ipsilateral y contralateral) y otro electrodo se coloca en la frente. Los valores normales de las interlatencias en los niños es la siguiente:

-I-III: 2,25 ms.

-I-V: 4 ms.

- III-V: 1.75ms.(23).

El examen auditivo en el RN sano, se debe de realizar por medio de las OAE y la respuesta auditiva del tallo cerebral (ABR), las cuales son herramientas que, juntas proporcionan una evaluación completa del sistema auditivo. Las ABR o también conocidos como potenciales evocados es una prueba no invasiva neurofisiológica de la maduración del tronco encefálico que permite evaluar la mielinización neuronal en RN, Silva D. y cols en su estudio de cohorte llamado “respuesta auditiva del tallo cerebral en recién nacidos a término y prematuros con complicaciones neonatales en el año 2015, observaron alteraciones en los resultados de las ABR en los RNPT y a término con factores de riesgo o complicaciones neonatales, los cuales se consideraron como riesgo para pérdida auditiva. Los reportes de otros autores

documentan que los neonatos con una puntuación de Apgar baja tuvieron un aumento significativo en el intervalo I a V con tasas de “clics” muy altas en los primeros 3 días de vida mientras que en otro estudio, los RN de muy bajo peso al nacer tuvieron un interpeak prolongado de III a V. Así mismo en prematuros extremos con displasia broncopulmonar se observó un aumento significativo en la onda V e interpeak de intervalos I a V. Así también se observó que RN en los que se requirió de ventilación mecánica presentó alteraciones en la ABR²⁴.

El diagnóstico más confiable para discapacidad auditiva es más preciso si se realizan pruebas audiométricas objetivas tales como: Timpanometría para evaluar el oído medio, emisiones otacústicas para evaluar la función coclear acompañado con la realización de potenciales evocados auditivos para evaluar la funcionalidad simpática y neuronal²⁵.

En un estudio de prueba diagnóstica realizada en México en un hospital de la ciudad de San Luis Potosí por Amaro y Cols, en el 2013 realizaron un estudio para determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las emisiones otacústicas (EOA) para detectar hipoacusia en neonatos de alto riesgo egresados de UCIN. En donde corrobora que efectivamente por si sola la realización de OEA por si solas no son sensibles y específicas para la detección de trastorno auditivo en RN con factores de riesgo que estuvieron hospitalizados en una terapia de UCIN demostrando que la incidencia de hipoacusia de diversos grados fue mayor en comparación de RN sanos. En este estudio se recomienda que las EOA tienen una

sensibilidad muy baja (19.23%) para detectar hipoacusia con una alta tasa (80.77%) de falsos negativos en estos pacientes con factores de riesgo, es por ello que no se recomienda el uso de las EOA como prueba única de tamizaje en RN de alto riesgo por la alta posibilidad de falsos negativos y la posibilidad de neuropatía auditiva. En comparación con los RN sanos sin factores de riesgo, las EOA continúan siendo un buen instrumento de tamizaje dada su alta especificidad y valor predictivo negativo²⁶.

En contraparte: recientemente en este año Segui Canet y cols. En un estudio prospectivo se avocó en reanalizar directamente otoemisiones evocadas seriadas en RN pero sin factores de riesgo para hipoacusia pero con tratamiento de gentamicina por 10 días por sepsis en comparación al estudio realizado por Amaro y cols. Concluye que no hubo ototoxicidad con las dosis habituales recomendadas, intervalos amplios²⁶.

Refiriéndonos ahora en un estudio en identificar cuáles son los factores de riesgo de lo que tanto se ha estado hablando en el trayecto de este protocolo de estudio: se identifica un estudio de cohorte publicado en el 2017 realizado en Korea, en donde utilizaron un puntaje que llamaron con las siglas “COBRA” lo cual significa que toman como factores de riesgo; Anormalidades craneofaciales, Ototoxicidad, Peso al nacimiento, Historia familiar de pérdida auditiva sensorineural congénita y Score Apgar. Usando un sistema de puntuación de detección para pérdida de audición en donde se suma de cada punto de los siguientes factores; Anomalía craneofacial (sí

= 4, no = 0), ototoxicidad (sí = 9, no = 0), peso al nacer (bajo peso al nacer = 1, normal = 0), antecedentes familiares (relativos) de pérdida auditiva neurosensorial congénita (sí = 4, no = 0), y puntaje de Apgar (anormal = 6.5, normal = 0). Dicho estudio se puede realizar de manera fácil de acuerdo al puntaje arrojado lo cual se pudiera implementar en cualquier hospital para determinar los factores de riesgo²⁷.

En el último consenso internacional sobre la evaluación audiológica de la pérdida auditiva en niños (ICON), se establecen los siguientes manejos:

-Amplificación audio métrica: Proporciona una señal más clara al sistema auditivo que no puede hacer frente a la interferencia del ruido, puede ser particularmente útil en aquellos pacientes con algún trastorno de reconocimiento de palabras.

-Audífonos: Los beneficios variables de un 30 a 79% (en términos de comprensión del habla y adquisición del lenguaje).

-Sistemas de modulación de frecuencia: El uso de un FM es útil para el ajuste de ruidos.

-Implantación coclear: Permite una mejoría significativa de la percepción del habla en silencio y el ruido. Se acepta como tratamiento estándar en casos donde no hay mejoría espontánea y donde se obtiene un beneficio limitado con la amplificación audio métrica. Los beneficios son; desarrollo del habla, capacidad de comunicación. Se recomienda un periodo de 3 meses de rehabilitación con audífonos²⁸.

En nuestro nosocomio se realiza el tamiz auditivo alrededor del 100% de los RN tanto hospitalizados como a los RN sanos ya que muchos de ellos no acuden a sus citas programadas, además de no contar con un seguimiento adecuado desconociendo la incidencia de los efectos ototóxicos en aquellos RN enfermos que recibieron tratamiento antibiótico durante su estancia en la UCIN, es obligatorio conocer cuántos de esos pacientes que estuvieron hospitalizados presentan trastornos auditivos durante su seguimiento en los primeros 6 meses de vida con la finalidad de prevenir desórdenes en el neurodesarrollo de aquellos que lo presenten a una temprana edad: idealmente que reciban manejo definitivo para implantes cocleares de ser necesario o solo estimuladores auditivos.

CAPÍTULO 2.- Planteamiento del problema:

¿Cuál es la frecuencia de ototoxicidad al uso de aminoglucósidos en recién nacidos diagnosticados con sepsis?

CAPÍTULO 3.- Justificación:

A. Magnitud del problema:

Se ha demostrado que la hipoacusia durante los primeros 6 meses de vida interfiere con un desarrollo normal del habla y lenguaje, la mayoría de los recién nacidos ingresados a unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) reciben terapia antibiótica con aminoglucósidos por sospecha o diagnóstico de sepsis, siendo estos un potencial de riesgo para hipoacusia. Es por ello que en el 2011 el senado de la república aprobó una ley general de salud para estudiar de manera obligatoria la prueba de tamiz auditivo. En el 2012 la Subsecretaria de Prevención y Promoción a la Salud (SPPS) reportó una prevalencia de hipoacusia pediátrica de 1.4 en cada 1000 nacimientos.

Los aminoglucósidos son una ventana terapéutica de primera elección para el manejo de sepsis en el recién nacido, sin embargo existe un incremento en el uso de dichos antimicrobianos por la alta incidencia de sepsis bacteriana del recién nacido, además de que la mayoría de los recién nacidos que se diagnostican con sepsis y se les administra dichos antibióticos cuentan con factores de riesgo agregados, como lo son prematuridad, uso de ventilación mecánica, internamiento en área de terapia intensiva neonatal entre otros.

B. Trascendencia del problema a estudiar.

El diagnóstico o identificación temprana de la hipoacusia secundaria a estos fármacos nos resulta indispensable para un adecuado desarrollo cognitivo y con ello el neurodesarrollo del recién nacido en etapas posteriores de su vida. Por ello pretendemos una identificación temprana para dar manejo y seguimiento de estos pacientes. En México existen pocos estudios de los efectos ototóxicos a nivel neonatal por lo que nuestro estudio será de gran utilidad para dar a conocer esta afectación en este grupo de edad.

C. Vulnerabilidad del problema de estudio.

El principal inconveniente son pacientes egresados que no acuden a la realización del primer o segundo tamiz auditivo o una vez realizado el primer tamiz no acuden a consulta de seguimiento, pacientes que de primera instancia se le mande a realizar potenciales evocados, poca cooperación del familiar ya sea que brinde su dirección, número de teléfono o información falsa que nos haga perder el seguimiento adecuado.

D. Factibilidad.

El proyecto será sostenible y rentable económicamente por parte de CIDOCS Una vez aprobado el protocolo por parte del comité de ética del hospital.

E. Viabilidad.

Se cuenta con área de medicina preventiva en donde se realiza el tamiz neonatal, recursos como enfermería, otorrinolarinología pediátrica así como el aparato revisor de emisiones otoacústicas.

CAPÍTULO 4.- Hipótesis:

Los aminoglucósidos usados en recién nacidos con diagnóstico de sepsis producirán ototoxicidad y con ello hipoacusia.

CAPÍTULO 5.- Objetivos:

Objetivo general

Determinar la frecuencia de ototoxicidad con el uso de aminoglucósidos en recién nacidos con diagnóstico de sepsis bacteriana temprana.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de hipoacusia en recién nacidos con sepsis bacteriana.

Determinar factores predisponentes para ototoxicidad del recién nacido.

Comprobar los factores asociados a ototoxicidad en los recién nacidos con y sin hipoacusia.

Determinar la frecuencia de hipoacusia.

CAPÍTULO 6.- Material y métodos:

A) DISEÑO DEL ESTUDIO.

Encuesta descriptiva. Estudio de prevalencia.

B) UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Se incluirán todos aquellos recién nacidos hospitalizados en el área de neonatología que se manejaron con esquema de antibiótico a base aminoglucósidos por haber presentado sepsis bacteriana del recién nacido y a los que posteriormente se les realizarán emisiones otoacústicas para determinar incidencia de hipoacusia en el periodo que abarcará de enero del 2018 a diciembre del 2018.

C) LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Instalaciones del Hospital Civil De Culiacán en el área de neonatología y área de consulta de medicina preventiva de dicho hospital.

D) PERIODO DE REALIZACIÓN:

Fecha de inicio: 01 Enero del 2018

Fecha de término: 01 de diciembre del 2018

E) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Ambos sexos.

Recién nacido hijo de madre de cualquier edad materna (16 a 40 años).

Neonatos (periodo de 1 día a 28 días de vida).

Todas las edades gestacionales.

Puntaje de APGAR al nacimiento.

Requirieron o no de ventilación mecánica.

Realización de emisiones otacústicas (1ª antes del mes de vida y 2da al mes de vida).

F) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Malformaciones craneales.

Trisomía 21.

Hipoacusia sindrómica.

Antecedentes de sordera de primera línea.

G) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Malformaciones anatómicas.

Pacientes los cuales no acuden a realización de emisiones otoacústicas.

Pacientes en los cuales presentaron alteración en las emisiones otoacústicas y no acuden a realizar nuevo control.

Pacientes que al egresar se hospitalizan en otro hospital y posteriormente acuden a realizar el estudio de emisiones otoacústicas.

H) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos categóricos se describieron con frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Se calcularon intervalos de confianza del 95% para la prevalencia de otoxocidad.

I) CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se requirió 128 pacientes RN de una población de 140 para tener un intervalo de confianza del 95% para estimar la frecuencia de ototoxicidad. Se asume una frecuencia del 4% y un error del 1%. Para este cálculo se usó un prueba binomial bilateral.

J) DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

1. Captación de los pacientes:

Se incluyeron a todos aquellos recién nacidos que estuvieron hospitalizados en área de neonatología; terapia intensiva neonatal o terapia intermedia a quienes se les administro esquema de antibiótico con aminoglucósidos y a los que posteriormente egreso hospitalario se les practicó tamizaje con emisiones otoacústicas durante el tiempo comprendido del 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018.

2. Recolección de datos:

Una vez que el paciente se egresó del servicio de neonatología y cumplió con los criterios de inclusión establecidos, se llevó a cabo la captación paciente por paciente en una hoja de datos apoyándonos con la bitácora de captura del área de medicina preventiva para incluir pacientes que acudieron a la realización de emisiones otoacústicas a los días correspondientes. En caso de no haber acudido antes del mes se le hizo una llamada telefónica al familiar para que acudieran a seguimiento del protocolo de estudio, los pacientes fueron citados con resultados del tamiz a la consulta externa de otorrinolaringología pediátrica para la valoración y exploración otológica. Durante este periodo los Rn que presentaron alteraciones anatómicas se eliminaron del estudio.

3. Análisis de los resultados:

Una vez que se recolectaron los datos en nuestra libreta, se procedió al vaciamiento de la información obtenida en el programa de análisis estadístico SPSS para el ordenamiento, codificación y cálculo de medidas de tendencia central, dispersión de datos, riesgo relativo y razón de momios.

K) Variables de estudio, con su definición operacional y escalas de medición.

Variable	Definición conceptual	Indicador donde se tomó la información del dato	Tipo de variable por naturaleza	Unidad de medida o categoría
Sexo	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer.	Caracteres sexuales.	Cualitativa nominal.	Masculino. Femenino.
Edad gestacional	Periodo comprendido entre la concepción y nacimiento de neonato.	Test de valoración de edad gestacional Capurro o Ballard.	Cuantitativa nominal.	Semanas de gestación.

<p>Puntuación APGAR 1 minuto.</p>	<p>Test que se realiza en el bebé al minuto de vida, para valorar la condición del estado de salud al nacimiento:</p> <p>A: Actividad. P: Pulso. G: Gesticulación. A: Apariencia. R: Respiración.</p>	<p>Expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa Continua.</p>	<p>Puntaje 0 a 10.</p> <p>7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.</p>
<p>Puntuación APGAR 5 minutos</p>	<p>Test que se realiza en el bebé a los 5 minutos de vida, para valorar su estado de salud general.</p> <p>A: Actividad. P: Pulso.</p>	<p>Expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa Continua.</p>	<p>Puntaje 0 a 10.</p> <p>7-10: Buenas condiciones. 4-6: Malas condiciones. <3: Emergencia.</p>

	G: Gesticulación. A: Apariencia. R: Respiración.			
Edad materna	Edad cronológica de años cumplidos por la madre, en el momento del embarazo.	Expediente clínico.	Cuantitativa Continua.	< 18 años. 19-34 años. >35 años.
Uso de ventilación mecánica.	Apoyo respiratorio por medio de dispositivos para mantener una adecuada oxigenación.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	-Ventilación mecánica convencional. -Ventilación mecánica de alta frecuencia.

Días de tratamiento con aminoglucósidos.	Días acumulados en los que se utilizó aminoglucósidos ototóxicos.	Expediente clínico.	Cuantitativa Continua.	Horas de vida al inicio de antibiótico .
Edad que inicio el tratamiento con aminoglucósidos	Días de vida en el cual se inicia manejo con antimicrobiano de tipo aminoglucósido.	Expediente electrónico.	Cuantitativa continua.	>1 Día. <30 días.
Alteraciones anatómicas.	Alteraciones en la anatomía del conducto auditivo externo diagnosticada por exploración física.	Expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Si. No.
Antecedentes familiares de sordera.	Riesgo genético de presentar sordera por	Expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si. No.

	antecedentes familiares.			
Emisiones otoacusticas.	Prueba otológica que se realiza introduciéndose una pequeña sonda en el conducto auditivo externo la cual emite sonidos de intensidad baja a lo cual la cóclea responde con una emisión otoacústica.	Expediente clínico.	Cualitativa Ordinal.	Positiva Negativo

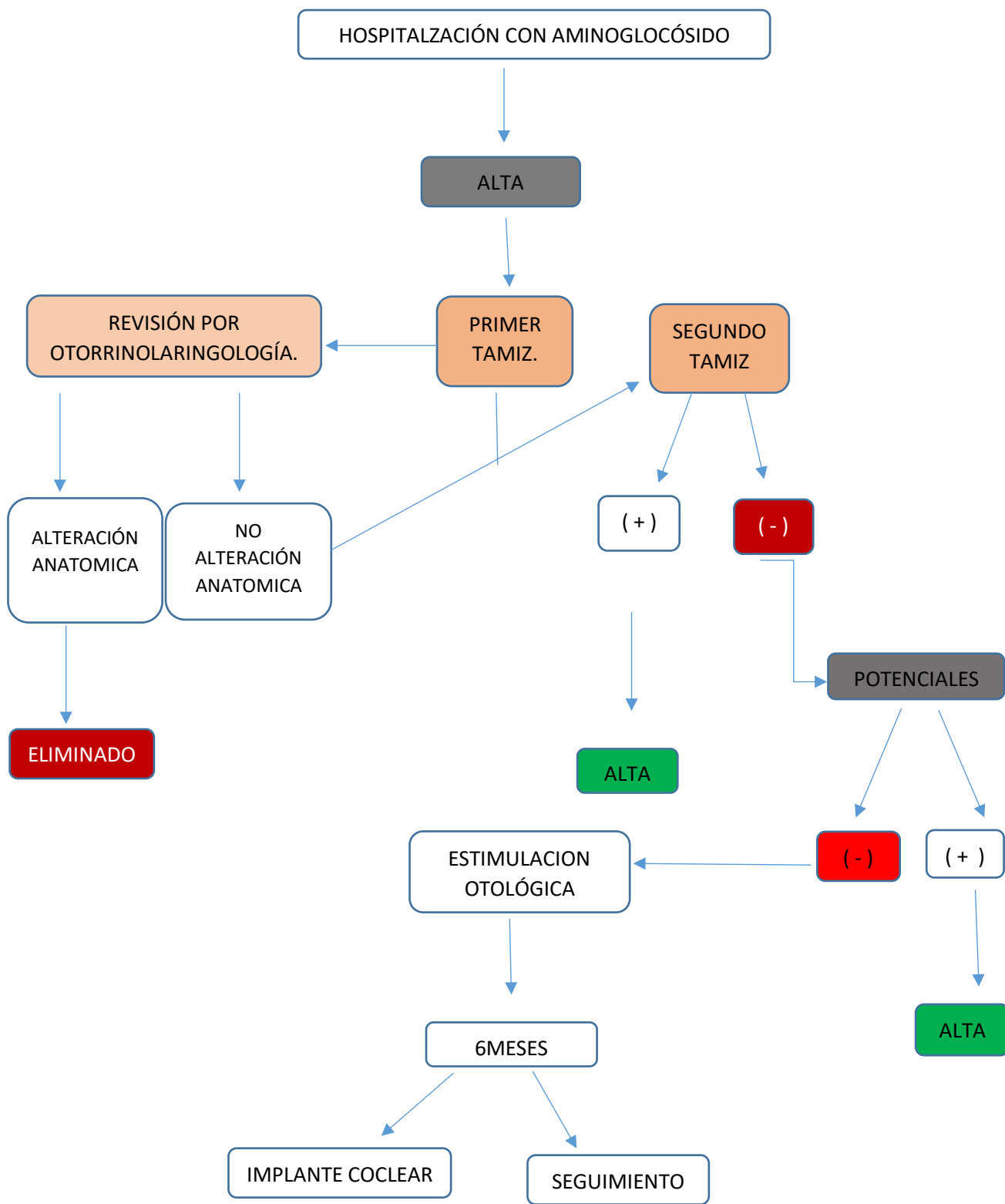
L) ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

Se utilizó un equipo analizador de emisiones otoacústicas transitorias Madsen Accuscreen (Otometrics).

Es un dispositivo portátil de pantalla táctil. Método de evaluación: Promediación con ponderación del ruido, recuento de picos de señal significativos. Estímulo: Secuencia de clic no lineal. Nivel de estímulo: 75 dB(A) \pm 5 dB en acoplador de 2 cc, calibración automática en función del volumen en el canal auditivo. Frecuencia de clic: 67-76 clics por segundo (aleatorio). Filtro de entrada: De 1 a 4 kHz. Visualización: Forma de onda estadística, progreso de la medición, nivel de detección TEOAE, nivel de ruido. Conector de sonda OAE: ODU Medisnap de 14 clavijas: para sonda OAE o cable de acoplador ABR. Software: AccuLink. Impresión instantánea. Capacidad de almacenamiento: 250 pacientes.

La prueba se tomó posterior al término del esquema antibiótico con aminoglucósido, en el área de medicina preventiva, llevada a cabo por personal de enfermería previamente capacitado con experiencia en el manejo del aparato Otometrics. Previa al procedimiento se revisaron ambos conductos auditivos para confirmar la ausencia de cerumen u objetos extraños que pueden interferir con los resultados del estudio y se procedió a la colocación de la sonda de medición en cada uno de los conductos auditivos.

Diagrama de estudio.



CAPÍTULO 7.- Aspectos éticos:

Se presentó al comité de ética e investigación del Centro de Investigación y Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán para la revisión y aprobación de dicho protocolo con el número de registro 304, así como también para la redacción de una carta de confidencialidad por parte del comité de ética.

De acuerdo con el vigente artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud de nuestro país el cual habla acerca de los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos, podemos concluir que nuestro proyecto representa una investigación con riesgo mínimo para el paciente²⁹.

Nos basamos en la Declaración de Helsinki ya que es considerado como el documento más importante en la ética de la investigación con seres humanos, ya que nosotros tratamos de ver el bienestar del paciente, proteger la integridad, no hacer daño. Así mismo nos regimos en el Artículo 23 y 24 en los cuales se reconoce que cuando el paciente es incapaz o incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es menor, entonces el permiso lo debe o puede otorgar un sustituto del paciente como lo es con nuestros pacientes por tratarse de neonatos³⁰.

CAPÍTULO 8.- Recursos y financiamiento:

En este protocolo se involucrará al personal de área de neonatología como lo son médicos adscritos quienes diagnostican al RN, personal de enfermería quien aplica el medicamento, trabajo social ya que ellos ingresan al paciente en el sistema, también personal de enfermería del área de medicina preventiva quienes realizan el estudio de emisiones otoacústicas al paciente, así mismo a médicos residentes y adscritos al área de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Civil de Culiacán quienes dan seguimiento en la consulta del paciente. En cuanto a los costos del estudio correrán por parte del paciente, sin embargo la consulta del especialista correrá por parte del área de CIDOCS.

CAPÍTULO 9.- Resultados:

Se recolectó un total de 162 pacientes (100%) con antecedentes de hospitalización al nacer en este nosocomio y manejado con aminoglucósidos, de los cuales se eliminaron 2; uno por presentar malformación anatómica y otro no acudió al seguimiento del protocolo. Al resto se les realizó emisiones otoacústicas según el seguimiento y fueron examinados por otorrinolaringología pediátrica, el periodo de recolección abarcó del 01 de enero al 31 de diciembre del 2018.

Del total de los pacientes (160), 18 no pasaron las emisiones otoacústicas durante su seguimiento; de ellos 8 (5%) pacientes al final se enviaron a potenciales evocados por persistir con tamiz auditivo negativo. (Tabla 1).

EO		Frecuencia	Porcentaje
Resultados	Negativo	8	5.0
	Positivo	152	95.0
	Total	160	100.0
Perdidos		2	
Total		162	

Tabla 1: Resultados de emisiones otoacústicas (EO).

De los 18 pacientes que resultaron negativo (que no pasaron la prueba del tamiz auditivo) durante las 2 pruebas realizadas, solo 8 de ellos resultaron negativos por lo que se enviaron a realizar la prueba de potenciales evocados y ninguno resulto positivo para hipoacusia o sordera (tabla 2).

Potenciales	N=8	Porcentaje
Negativo	0	0%
Positivo	8	100%

Tabla 2. Resultado de pacientes que se le realizo potenciales evocados durante el seguimiento de emisiones otoacústicas. N: Número.

Se estudiaron variables secundarias entre ellas de las más importantes es el manejo con ventilación mecánica durante su hospitalización y la edad gestacional. Entre los resultados de estas variables se encontró que de los pacientes que presentaron alteraciones en las emisiones otoacústicas el 72.2% (IC95% 46.5, 90.3) fueron prematuros mientras que el 66.6% (41.0, 86.7) requirieron ventilacion mecanica.

Tabla 3 y 4.

	N=18	Porcentaje
Ventilación mecánica	12	66.6% IC95% (41.0, 86.7)
Prematurez	13	72.2% IC95% (46.5,90.3)

Tabla 3. Frecuencia de ventilación mecánica y prematurez en los pacientes con tamiz auditivo negativo. N: Número.

EO	Prematuros. N= 76
Negativo	13 (17.1%)
Positivo	63 (82.8%)

Tabla 4. Resultado de emisiones otoacústicas (EO) en pacientes prematuros. N: Número.

El tamaño de muestra en general fueron 104 masculinos (64.2%) y 58 femeninos (35.8%) y del total de los 8 pacientes que requirieron potenciales evocados el 50% fueron masculinos y el otro 50% femenino por lo que no hubo diferencia significativa en el sexo.

Del total de los 162 pacientes que se estudiaron la mayoría ellos; 124 (76.5%) tuvieron manejo de aminoglucósido con un esquema de 7 días (tabla 5)

Días de antibiótico	N=18	Porcentaje
Igual o menor a 3	9	50%
7 días	7	38.8%
10 días	2	11.1%

Tabla 5. Relación de días de manejo con aminoglucosido en pacientes que presentaron alteración de las emisiones otacústicas durante su seguimiento. N: Número.

En esa tabla se observa que no hay una relación directa con los días de manejo con aminoglucósido en nuestra población de estudio que reportaron tamiz auditivo negativo.

CAPÍTULO 10.- Discusión:

Los factores de riesgo para la discapacidad auditiva en nuestro estudio se basaron únicamente en el uso de aminoglucósidos 100% de los pacientes mediante la realización de emisiones otoacústicas.

La hipoacusia diagnosticada en tempranas edades de la pediatría se ha venido presentando desde que se implementó el tamizaje auditivo mediante la detección y seguimiento temprano en la etapa neonatal por medio de pruebas de audición como lo son las emisiones otoacústicas o tamiz audiológico enfocadas principalmente a detectar hipoacusia neurosensorial; coadyuvando a dar un manejo temprano y mejorar el pronóstico de neurodesarrollo en la primera etapa del lactante. Para lograr este objetivo se realiza de manera obligada antes del mes de vida con o sin factores de riesgo para presentarla como lo marca la norma ²⁹.

En base a la literatura se sabe que uno de los factores de riesgo de sordera puede ser el uso de antibióticoterapia a base de aminoglucósidos por sus efectos adversos a nivel coclear y vestibular, es por ello que se han modificado la frecuencia de intervalos de dosis de aplicación en los neonatos, siendo esta la población más vulnerable para presentarla debido a su inmadurez otoneurológica. En casi el 100% de todos los RN prematuro, sobre todo en aquellos de edades gestacionales menor

de 32 semanas son manejados en algún momento de su estancia hospitalaria con aminoglucósidos como tratamiento de primera línea profiláctico o terapéutico para sepsis temprana. En este nosocomio contamos con una incidencia de sepsis neonatal temprana en los últimos 3 años del 3.7% del total de los nacimientos; sin embargo alrededor del 50.24% de los RN hospitalizados son manejados con aminoglucósidos como primera línea de tratamiento para el manejo de sepsis neonatal temprana.

No existen reportes de estudios a nivel nacional ni estatal donde se documente la frecuencia de hipoacusia aunada al uso de aminoglucosidos exclusivamente en pacientes hospitalizados mediante un protocolo de estudio con seguimiento desde la etapa neonatal. Este estudio se realizó con el objetivo de determinarla y estudiar los factores asociados que se presenten entre el mismo grupo de pacientes.

Cabe señalar que el tamiz auditivo no está indicado de preferencia en los primeros días de vida debido a la alta incidencia de falsos negativos por la poca confiabilidad que presenta a la inmadurez coclear y falta de reabsorción de líquido a este nivel, es por ello que los resultados son más confiables alrededor de la 2 a 3 semana de vida. Así mismo la ley general de salud recomienda realizar el tamiz auditivo al cumplir una semana de haber terminado el esquema antimicrobiano ²⁹.

Este estudio abarcó 162 pacientes a los que se le realizaron emisiones otoacústicas; el 11% que resultó con tamiz auditivo negativo el 44% de ellos se les realizó potenciales evocados (estándar de oro para corroborar el diagnóstico de hipoacusia) reportando negativo para sordera. La frecuencia de hipoacusia con el uso de aminoglucosidos en el servicio de neonatología de este hospital en pacientes hospitalizados no presentó riesgo para sordera. Los resultados fueron una frecuencia del 5% quienes no pasaron las EO, con un IC 95% (2.2-9.6%) con un RR (0.021,0.09) lo cual es estadísticamente similar a lo que establecen algunas literaturas como lo plasmado en el artículo de Nermin Hrnčić¹⁶ y Poonual W y Cols²⁷, este estudio se incluyó otros factores de riesgo además del uso de aminoglucósidos, la prematurez, días de tratamiento con antibiótico, puntuación de APGAR, sexo y manejo ventilatorio asociado a alteraciones en los resultados de las EO.

Las variables con mayor impacto observadas fueron edad gestacional y el manejo ventilatorio. Lo que se observó es que el 72% de los pacientes que se les dio seguimiento a potenciales evocados fueron prematuros y 67% requirieron ventilación mecánica. En cuanto a los días de manejo con aminoglucosidos no hubo una relación significativa ya que a pesar de que el 76% mantuvieron el manejo durante 7 días y los pacientes que resultaron con EO negativos el 50% tuvo un esquema de 3 días por lo que se corrobora que el número de días de manejo no tuvo relevancia en cuanto a los resultados.

CAPÍTULO 11.- Conclusión:

La pérdida auditiva en México según el reporte de la Subsecretaria de Prevención y Promoción a la Salud en el 2012 (SPPS) reportan una frecuencia 1.4 por cada 1000 pacientes pediátricos refiriéndose a hipoacusia de múltiples causas¹², afectando el aprendizaje en la infancia.

La determinación de trastorno coclear y vestibular por medio de las emisiones otoacústicas resulta ser un método no invasivo, confiable, fácil de realizar y el cual se lleva a práctica en nuestro hospital.

Se encontró poca literatura que hablen sobre hipoacusia en el recién nacido por aplicación de aminoglucosidos en nuestro país comparado con otros, en nuestro hospital según nuestros resultados *NO se presentó hipoacusia en esta población con ese factor de riesgo por sí solo*, por lo cual no hay evidencia en contra del uso de aminoglucósidos, sin embargo se necesitaría aumentar el número de pacientes prematuros temprano o extremos (menor de 32 SDG) debido al impacto que presenta la prematurez para el desenlace de desarrollo otoneurológico. Coincidimos con otros autores (Janssen T y Cosl²⁵) en la efectividad de las emisiones otoacústicas para el tamizaje de alteraciones otológicas, con factores de riesgo.

Además con esta investigación en nuestro hospital se logró implementar un seguimiento más dirigido y exhaustivo en el cual se incluye la exploración por otorrinolaringología pediátrica en tiempo y forma según la edad del lactante y aplicación del flujograma expuesto en el apartado correspondiente para con ello implementar medidas necesarias con la finalidad de captar a la población de mayor riesgo y más vulnerable con el objetivo de dar un diagnóstico y manejo temprano y mejorar la calidad neurosensorial desde los 6 meses de edad con manejo de estimulación otoacústica vs implante coclear desde el primer año de vida que es lo ideal según la literatura y trabajos realizados en otras partes del mundo.

Referencias bibliográficas.

1. World Health Organization. Prevention of hearing impairment from chronic otitis media: report of a WHO. Geneva: World Health Organization; 1998.
- 2 Brunton LL. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12a. McGraw Hill Mexico; 2012.
3. Rodríguez S, García D, Coro RM, Gaya JA, Harvey Y, Matos M, et al. Efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. *Revista CENIC. Ciencias Biol.* 2010;41:1-9.
4. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Soberanis CP, Ortiz ML. Manual de prescripción pediátrica: incluye, prescripción neonatal, administración medicamentosa y preparados magistrales. 14Ed. ed: Intersistemas; 2007.
5. Labaune J, Bleyzac N, Maire P, Jelliffe R, Boutroy M, Aulagner G, et al. Once-a-day individualized amikacin dosing for suspected infection at birth based on population pharmacokinetic models. *Neonate.* 2001;80(2):142-7.
6. Young TE, Mangum B. Manual de drogas neonatológicas Neofax. 18Ed ed: Editorial Médica Panamericana; 2005.
7. Cross CP, Liao S, Urdang ZD, Srikanth P, Garinis AC, Steyger PS. Effect of sepsis and systemic inflammatory response syndrome on neonatal hearing screening outcomes following gentamicin exposure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015, 1;79(11):1915-9.
8. McKinney W, Yonovitz A, Smolensky MH. Circadian variation of gentamicin toxicity in rats. *Laryngosc.* 2015 Jul;125(7):E252-6.
9. Garinis AC, Kempf A, Tharpe AM, Weitkamp JH, McEvoy C, Steyger PS. Monitoring neonates for ototoxicity. *Int J Audiol.* 2018 Aug 24;57(sup4):S54-61.
10. Robles-Bello MA, Sánchez-Teruel D. Atención infantil temprana en España. *Pap del Psic.* 2013;34(2):132-143.
11. Lino-González AL, Castañeda-Maceda MV, Mercado-Hernández I, Arch-Tirado E. La educación para la salud auditiva en México. ¿ Problema de salud pública? Tamiz Auditivo Neonatal Universal. *Rev Mex Com Audiol Otoneu Fon.* 2015 Nov 25;4(2):65-70.
12. De Salud LG, UNICO C. Ley General de Salud. Octavo bis de los Cuidados Paliativos a los Enfermos en Situación Terminal. Capítulo II, Artículo. 2012;166.
13. Lino-González AL, Castañeda-Maceda MV, Mercado-Hernández I, Arch-Tirado E. Tamiz auditivo neonatal universal en México. *Sal Pub Mex.* 2015;57:114-5.
14. Pozo M, Almenar A, Tapia MC, Moro M. Detección de la hipoacusia en el neonato. *Protocolos Diagnostico Terapéutico de la EAP: Neonatol Rev As Esp Ped.* 2008;12:29-36.
15. Carranza-Alva CA, Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Schabes-Rostenberg M. Resultados del diagnóstico temprano de sordera en recién nacidos sin factores de riesgo. *An Med Asoc Med Centro Médico ABC.* 2016;61(2):93-7.
16. Hrnić N. Identification of risk factors for hearing impairment in newborns: a hospital based study. *Medicinski Glasnik.* 2018 Feb 1;15(1).

17. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct 1;120(4):898-921.
18. Campos AC, Shirane HY, Takemoto PV, Lourenço EA. Universal newborn hearing screening: knowledge of pediatricians and neonatologists in the city of Jundiaí, São Paulo, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;80(5):379-85.
19. Zavala-Vargas G, García H. Hipoacusia neonatal. La magnitud de un problema que aún no es escuchado. *Rev Mex Ped*. 2018 Oct 9;85(4):117-8.
20. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. *Acta Otrl Esp*. 2017 Jan 1;68(1):43-55.
21. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatr*. 1998 Jan 1;101(1):e4-.
22. Carvallo RM, Sanches SG, Ibidi SM, Soares JC, Durante AS. Efferent inhibition of otoacoustic emissions in preterm neonates. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 Oct;81(5):491-7.
23. Trinidad G, Trinidad G, De La EC. Potenciales evocados auditivos. *An Pediatr*. 2008 Oct 1;6(5):296-301.
24. Silva DD, Lopez P, Mantovani JC. Auditory brainstem response in term and preterm infants with neonatal complications: the importance of the sequential evaluation. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jun;19(2):161-5.
25. Janssen T. A review of the effectiveness of otoacoustic emissions for evaluating hearing status after newborn screening. *Otol Neurotol*. 2013 Aug 1;34(6):1058-63.
26. González-Amaro C, Reyna-Barrientos M, Hernández-Sierra F, Suárez-Llanas B, Torres-Carreón F, Escalante-Padrón F. Validez de las emisiones otoacústicas para detectar hipoacusia en neonatos de alto riesgo. *Ped Méx*. 2013;15(3):80-3.
27. Poonual W, Navacharoen N, Kangsanarak J, Namwongprom S, Saokaew S. Hearing loss screening tool (COBRA score) for newborns in primary care setting. *Korean J Pediatr*. 2017 Nov 1;60(11):353-8.
28. Farinetti A, Raji A, Wu H, Wanna B, Vincent C. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018 Feb 1;135(1):S41-8.
29. De la Federación DO. Ley general de salud. Título Décimo Segundo. Control sanitario de productos y servicios de su importación y exportación. Capítulo I. Disposiciones Comunes. Artículo. 1984;212.
30. Di MD. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Col bioética* 2015.19;6(1):125-45.