



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**OTOTOXICIDAD EN NEONATOS TRATADOS CON
GENTAMICINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017**

**PRESENTADA POR
CARLOS ANDRES SULLCA MEJIA**

**ASESORA
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**Reconocimiento - Compartir igual
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**OTOTOXICIDAD EN NEONATOS TRATADOS CON
GENTAMICINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
CARLOS ANDRES SULLCA MEJIA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	13
3.1 Formulación de la hipótesis	13
3.2 Variables y su operacionalización	14
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Diseño metodológico	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Procedimientos de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	19
CRONOGRAMA	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	22
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Actualmente, la prematuridad y las complicaciones adaptativas respiratorias son una de las principales causas de internamiento en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La gran mayoría de estos pacientes son susceptibles de recibir tratamiento antibiótico profiláctico o empírico, el cual es conformado por un aminoglucósido (amikacina o gentamicina) y un betalactámico (ampicilina).¹

El tratamiento, por lo general, tienen una duración de 48 a 72 horas, pero de no mostrar mejoría el paciente, y si por el contrario se hallan otros criterios de sepsis neonatal, el tratamiento antibiótico suele extenderse de siete a 10 días, e inclusive por un período más prolongado, de acuerdo a la evolución clínica y los resultados de los exámenes auxiliares de laboratorio practicados, tales como hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivo.²

Los antibióticos aminoglucósidos son bastante usados por su gran espectro de acción y efectividad contra varios microorganismos implicados en el desarrollo de sepsis neonatales; sin embargo, también tienen efectos adversos tales como nefrotoxicidad y pérdida permanente de la audición neurosensorial, en gran parte, de neonatos que reciben estos antibióticos por períodos prolongados.³

De producirse una disminución de la audición en este tipo de pacientes, se pueden producir repercusiones negativas en el desarrollo del lenguaje con efectos también negativos en la educación y la integración psicosocial, lo cual conlleva a un elevado

costo socioeconómico por el resto de la vida del paciente, si es que el daño auditivo es severo.⁴

Los aminoglucósidos pueden alcanzar elevadas concentraciones en la endolinfa y perilinfa del oído interno, y hasta pueden llegar a destruir las células ciliadas del órgano de Corti y de los canales semicirculares. La toxicidad coclear se manifiesta por sordera, mientras que la toxicidad vestibular produce vértigos. El riesgo y la gravedad de los efectos ototóxicos dependerán directamente de la dosis y de la duración del tratamiento; existe mayor riesgo en casos de dosis altas y en tratamientos prolongados. La monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco podría ayudar a disminuir la incidencia de la ototoxicidad.⁴

El riesgo de ototoxicidad es mayor con la neomicina que con cualquier otro aminoglucósido. La estreptomina y la gentamicina pueden afectar principalmente a la función vestibular, mientras que la neomicina, la kanamicina y la amikacina son más tóxicas a nivel de la zona coclear.⁴

El uso de diuréticos de asa está también asociado a la disminución de la agudeza auditiva. Su administración también puede ayudar a disminuir la concentración sérica de los aminoglucósidos, sobre todo en pacientes con función renal adecuada, actuando a la vez como un factor protector. Muchos neonatos, que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, puede recibir también diuréticos de asa (furosemida) para el tratamiento de la sobrecarga hídrica en estados agudos y crónicos, tales como sepsis, displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar persistente, síndrome de aspiración meconial, defectos

cardiacos y otros.⁵

En tal sentido, es necesario conocer la real repercusión del uso de los aminoglucósidos en neonatos respecto a la alteración de la audición, para lo cual, el uso de los potenciales evocados auditivos, puede ayudar a valorar la alteración de la agudeza auditiva, brindar datos específicos y fiables, además de ser un procedimiento mínimamente invasivo y de objetividad notable. Además, podría ser útil como método de evaluación para tales complicaciones.

Actualmente, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima se hospitalizan diariamente neonatos con diferentes patologías, por lo que es necesaria la indicación de antibióticos, tanto desde su ingreso y también durante su estancia, debido a complicaciones infecciosas propias de su condición de salud y factores predisponentes. Estas indicaciones generalmente se hacen proporcionalmente de acuerdo al peso del neonato, pero, dadas las condiciones de adaptación fisiológica del recién nacido, el peso disminuye los primeros días de vida, por lo que se podría estar suministrando una sobredosis del antibiótico, si no se realiza un ajuste adecuado.

De acuerdo a la recomendación de los protocolos existentes, se hace el uso de tratamiento antibiótico empírico para sepsis neonatal, consistente en ampicilina y gentamicina, asociado en algunos casos a la administración de diuréticos de asa (furosemida), registrado en diversas pautas de periodo de tratamiento, y así brindar una muestra de estudio amplia y variada que de seguro puede ofrecer muchas posibilidades de resultados.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación entre el uso de gentamicina y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la relación entre el uso de gentamicina y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.

1.3.2 Objetivos específicos

Verificar el desarrollo de ototoxicidad respecto a la dosis de gentamicina, administrado en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.

Identificar el desarrollo de ototoxicidad respecto al tiempo de uso de gentamicina en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.

Definir la proporción entre la edad gestacional y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017 tratados con gentamicina.

Determinar la relación entre el peso al nacer y el desarrollo de ototoxicidad en

neonatos internada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017 y tratada con gentamicina.

Describir la aparición de ototoxicidad en relación al uso de gentamicina concomitantemente con furosemida, en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El uso ineludible de medicamentos antibióticos a tan temprana edad supone no solamente la aparición de resistencia antibiótica, sino que también puede favorecer la aparición de efectos adversos en los pacientes que reciben dicho tratamiento, más aun si estos pacientes son tan sensibles, como es la población neonatal. Uno de tales efectos adversos es la ototoxicidad, la cual muchas veces puede pasar desapercibida durante los primeros meses de vida, pero, posteriormente, puede suponer una limitación muy grande en el desarrollo global del ser humano.

Si bien la muestra puede ser significativa por tratarse de un estudio en una de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales más grandes del país, este trabajo podrá asentar los inicios para el posterior desarrollo de nuevas investigaciones en otros escenarios, tales como otros hospitales y unidades de cuidados intermedios u otros.

El beneficio será en gran parte para la población objetivo del estudio, así como también para determinar recomendaciones respecto a la dosificación y la utilización

de aminoglucósidos como tratamiento de elección y en los protocolos de tratamiento de la sepsis neonatal.

1.4.2 Viabilidad

El desarrollo de la investigación supone la recogida de datos y la realización de un examen de potenciales evocados auditivos en pacientes que cumplan los criterios de selección.

Tales actividades podrán ser realizadas por el investigador y un asistente del servicio de otorrinolaringología del Hospital Docente Madre – Niño San Bartolome, o del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja, mediante la referencia respectiva.

De todas maneras, se deberá contar con la autorización mediante consentimiento informado de los padres y/o familiares del paciente a estudiar para poder realizar estos estudios específicos.

La comprobación, mediante potenciales evocados auditivos es un estudio mínimamente invasivo, lo cual no supone mayor preparación y/o complicaciones posteriores debidas a su aplicación.

Por tales motivos, se puede determinar la viabilidad del presente trabajo de investigación.

1.5 Limitaciones

Respecto al enfoque, al ser un estudio de tipo ambispectivo, sus resultados no se pueden generalizar. Así mismo, al tratarse de una investigación de alcance exploratorio, pero de acuerdo a los resultados encontrados, se pueden pronosticar resultados generalizables a pacientes en otros medios.

En cuanto a la muestra, esta será de tipo no aleatoria y no probabilística.

Para la realización del examen de potenciales evocados auditivos será necesario el asentimiento y la autorización de los padres y/o tutores responsables mediante la firma de un consentimiento informado. Algunos podrían no estar de acuerdo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El 2017, Garinis A *et al.* realizaron un estudio comparativo en Oregon, entre neonatos de Unidades de Cuidados Intensivos y de salas de maternidad. Se concluyó que los esquemas para el monitoreo audiológico enfocado en la detección temprana de los defectos de audición en neonatos no tiene un protocolo adecuadamente diseñado, pero que también es recomendable la utilización de potenciales evocados auditivos de alta frecuencia (4 – 16 kHz).⁶

En 2016, Smits A, Kulo A, Van Den A y Allegaert K emitieron una opinión de expertos basada en la validación de la dosificación de amikacina en neonatos. Llegaron a la conclusión que la ototoxicidad es una discapacidad frecuente y que la exposición a aminoglucósidos es uno de los factores asociados; es decir, el déficit auditivo es una consecuencia de la confluencia y de la combinación de factores tales como el ruido y la utilización de aminoglucósidos. Recomiendan, también, que estos efectos pueden explorarse de mejor manera en estudios experimentales en animales o en estudios de cohortes en humanos.⁷

En 2015, Mohamed E, Rania I, Adel I. publicaron un estudio de casos y controles realizado en El Cairo, Egipto, en el cual investigaron la aparición de disminución o pérdida de audición entre grupos de neonatos que recibieron cinco días o menos de tratamiento con gentamicina; otro grupo recibió más de cinco días de tratamiento y un grupo de control, y luego de efectuar un estudio de potenciales evocados auditivos

llegaron a la conclusión que no se reporta un incremento de la pérdida de audición respecto al tiempo de administración del aminoglucosido.⁸

Musiime G, Seale A, Moxon S y Joy L realizaron, en 2015, también, un metanálisis mediante una revisión sistemática de estudios y evidencias, para lo cual usaron la biblioteca Cochrane y criterios GRADE; llegaron a considerar hasta once estudios, seis de los cuales reportaron ototoxicidad en neonatos tratados con gentamicina, aunque a pesar de ello concluyeron que los datos no adquieren una calidad aceptable, recomendaron, además, la realización de un dosaje en sangre para determinar los niveles séricos de aminoglucósido en neonatos ambulatorios y de bajo riesgo de sepsis para poder asociar una relación directa con la aparición de hipoacusia.⁹

Una publicación más, en el año 2015, realizada por Campbell C, Selena L, Zachary U, Priya, Garinis A y Peter S, respecto a la elaboración de un estudio prospectivo de casos y controles llevado a cabo en Oregon, llegaron a la conclusión que los neonatos que reciben de cuatro o más días de tratamiento antibiótico con gentamicina pueden experimentar una mayor prevalencia de disminución de la audición al momento de salir de alta de la unidad de cuidados intensivos donde estuvieron hospitalizados.¹⁰

En el año 2014, Kent A, Turner M, Sharland M y Heath P publicaron una revisión de cinco años en cuanto a la toxicidad de la utilización de aminoglucósidos en neonatos, hallaron hasta pérdida severa de la audición en 1 a 3% de los neonatos que fueron internados en unidades de cuidados intensivos neonatales, y que, de todos ellos, el 44% recibió durante su estancia más de cinco días de tratamiento antibiótico. Se

encontró que la dosificación de aminoglucósidos era el factor de riesgo más frecuentemente presente para esta complicación.¹¹

En 2014, Al-Malky G, Dawson S, Sirimanna T, Bagkeris E y Ranjan S realizaron un estudio de seguimiento de audiometría extendida de alta frecuencia en niños diagnosticados de fibrosis quística y que recibieron pautas de aminoglucósidos; se observó el desarrollo de ototoxicidad hasta en una cuarta parte de los pacientes observados; este procedimiento fue mucho más sensible y específico que la audiometría estándar. Los autores sugieren también la realización de audiometría de tamizaje en pacientes pediátricos tratados con aminoglucósidos por vía parenteral.¹²

Zimmerman E y Lahav A presentaron, en el año 2012, una revisión respecto al desarrollo de ototoxicidad en neonatos prematuros, para lo cual analizaron, en forma combinada, los efectos de los aminoglucósidos, la carga genética y el ruido ambiental. Finalmente, propusieron un modelo integrativo donde postularon que la presencia de ruido en el medio ambiente, mutaciones del ADN mitocondrial y el uso de aminoglucósidos forman una combinación adversa y pueden provocar reacciones tóxicas repetidas sobre todo en neonatos prematuros.¹³

En 2010, Vella-Brincat J. *et al.* estudiaron el uso de gentamicina y hallaron que su uso mostraba un relativo bajo riesgo de ototoxicidad; observaron también que la tasa de falla de los potenciales evocados acústicos no era tan alta. Por el contrario, el uso de vancomicina sí mostraba ototoxicidad al estudio de potenciales evocados.¹⁴

También, en 2010, Johnson R, Cohen A, Yingshi G, Schibler K y Greinwald J estudiaron a más de 400 pacientes neonatos, de los cuales un 1% presentaba mutaciones en el ARN ribosómico. En ellos, no se halló alteración de la audición luego del uso de aminoglucósidos. Otro hallazgo visto fue que los recién nacidos de bajo peso mostraron más frecuentemente estudios de audiometría alterados.¹⁵

2.2 Bases teóricas

Antibióticos aminoglucósidos

Los aminoglucósidos pertenecen a una serie de los antibióticos más eficaces usados para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram negativas, entre ellas varias especies de *Pseudomonas*, *Salmonella* y *Enterobacter*.¹⁶

El primer aminoglucósido identificado fue la estreptomina, el cual fue aislada en 1944 de la bacteria *Streptomyces griseus*.¹⁷ En 1957, la kanamicina fue aislada de la bacteria *Streptomyces kanamyceticus* y en 1963, la gentamicina fue también aislada del actinomiceto *Micromonospora purpurea*.^{18, 19} Previamente, la neomicina fue también aislada a partir de la bacteria *Streptomyces fradiae*.²⁰ Seguidamente, fueron también aislados la tobramicina, de la bacteria *Streptomyces tenebrarius*²¹ y la amikacina, un derivado semisintético de la kanamicina.²²

Los antibióticos aminoglucósidos pueden también ser útiles en el tratamiento de algunas infecciones por bacterias Gram positivas, como por ejemplo infecciones intracelulares por *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁶ Clínicamente, los aminoglucósidos pueden ser usados en combinación con beta-lactámicos, como la ampicilina, para alcanzar una combinación de mayor eficacia por sinergia contra un espectro más

amplio de bacterias, especialmente cuando aún se desconoce el microorganismo causante de la infección o en caso de haberse demostrado la presencia de *Pseudomona* u otra bacteria Gram negativa.^{23, 24}

Sin embargo, estos medicamentos pueden producir disminución permanente de la capacidad auditiva dependiente de la dosis: cocleotoxicidad, definida como una disminución de la audición en un rango de frecuencia convencional (por ejemplo, < 8kHz) y/o desordenes del equilibrio por vestíbulo toxicidad. Este tipo de complicaciones, cocleotoxicidad y vestíbulo toxicidad, puede ocurrir en aproximadamente el 20% de pacientes que recibieron estos medicamentos por vía endovenosa por varios días.^{25, 26, 27} La pérdida de la audición puede provocar retraso del desarrollo del lenguaje, del aprendizaje y del desarrollo psicosocial, reducir consecuentemente la posibilidad de conseguir empleo e ingresos económicos adecuados.²⁸

La eficacia bactericida de los aminoglucósidos contra un amplio espectro de bacterias es directamente proporcional a su concentración pico en la sangre. Los aminoglucósidos todavía tienen un estrecho índice terapéutico, y esto es crucial para mantener o mejorar su eficacia terapéutica mientras se pueden evitar sus efectos colaterales. La creciente prevalencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos más comúnmente usados, tales como los beta-lactámicos, viene resultando en que el uso de aminoglucósidos sea una alternativa atractiva.²⁹ Los aminoglucósidos también pueden ser una buena estrategia terapéutica gracias a su estabilidad química a temperatura ambiente, rápido efecto bactericida, baja incidencia de

resistencia bacteriana y relativo bajo costo, comparado con otros nuevos antibióticos sintéticos más costosos.³⁰

Algunos avances en la biología molecular permitieron conocer los mecanismos bactericidas de los aminoglucósidos y subsecuentemente la aparición de resistencia bacteriana a estos antibióticos. Además, las nuevas actividades biológicas y las potenciales aplicaciones de los aminoglucósidos continúan siendo extensamente investigadas.³⁰ Por ejemplo, el derivado K20 de la kanamicina A con una cadena sulfoniloctano, tiene un gran espectro anti fúngico con actividad contra la membrana plasmática del hongo, ello en el campo de la agricultura.³¹

Actualmente, nueve aminoglucósidos fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA) para su uso clínico. De estos, la gentamicina, la tobramicina y la amikacina son los agentes parenterales más comunes, siendo la gentamicina el medicamento más comúnmente preferido gracias a su bajo costo y su confiable actividad bactericida. Esta es sistemáticamente aplicada en las diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), mayormente para profilaxis en neonatos prematuros, siendo discontinuada si la sepsis es descartada antes de 72 horas. Si la sepsis es confirmada, el tratamiento puede continuarse por hasta 10 a 15 días.³¹

La tobramicina es principalmente utilizada para el tratamiento de infecciones respiratoria por *Pseudomona* en pacientes con fibrosis quística. La amikacina es particularmente efectiva contra bacterias resistentes a otros aminoglucósidos, ya que su estructura química lo hace menos sensible a las enzimas inhibitorias bacterianas.

La gentamicina y la tobramicina son consideradas como las más vestibulotóxicas, mientras que la amikacina, neomicina y la kanamicina; en cambio, son consideradas las más cocleotóxicas, aunque cada droga afecta ambos sistemas sensoriales en grados variables.³¹

Casi todas las células absorben los aminoglucósidos, y la mayoría de ellas pueden eliminar estas drogas de su citoplasma de forma relativamente rápida mediante mecanismos aun no determinados, a excepción de las células ciliadas del oído interno y las células del túbulo contorneado proximal de la nefrona, las cuales retienen estas drogas por extensos periodos de tiempo.³²

Se cree que esta retención de los aminoglucósidos, junto a la alta tasa metabólica de las células ciliadas contribuye a elevar su sensibilidad a estas drogas.³²

Anatomía funcional de la cóclea

Dentro del hueso temporal, la cóclea se halla enroscada y dividida en tres compartimientos llenos de fluido por dos barreras celulares de tipo *tight junction* o uniones estrechas, las cuales se ubican en las denominadas membranas de Reissner y la membrana basilar. El órgano de Corti se ubica en la membrana basilar, está conformado por las células ciliadas sensoriales y células de soporte adyacentes fusionadas por uniones estrechas apicales para formar la lámina reticular. Típicamente, se ubican tres filas de células ciliadas externas y una única fila de células ciliadas internas. El compartimiento superior de fluido se denomina rampa vestibular y el compartimiento inferior se llama rampa timpánica, estos están llenos de perilinfa, un líquido similar al líquido céfalo raquídeo. Estos dos compartimientos

rodean el compartimiento medio, denominado rampa media, la cual contiene un líquido denominado endolinfa. Únicamente la endolinfa contiene altas concentraciones de potasio, gracias al transporte activo mediante bombas de sodio – potasio ATPasas, los cotransportadores de sodio – potasio – cloro y canales de potasio dentro de la estría vascular generan un potencial endococlear tan alto, de casi +100 mV. La estría vascular es también un compartimiento fusionado por uniones estrechas, junto con la lámina reticular y la membrana de Reissner cierran la rampa media asegurando un aislamiento electroquímico de la endolinfa y la perilinfa.³³

Las ondas de presión sonoras que entran en la cóclea vibran tonotópicamente la membrana basilar y desvian los estereocilios que se proyectan desde los ápices de las células ciliadas hacia la endolinfa. Estas desviaciones cierran los canales de la transducción mecano eléctrico en la membrana estereociliar permitiendo corrientes de transducción despolarizantes que desencadenan la liberación del neurotransmisor glutamato, que a su vez induce potenciales de acción en las neuronas auditivas aferentes inervadas. La disminución del potencial endococlear reduce la sensibilidad al sonido.^{33, 34}

Transporte de aminoglucósidos *in vivo*

Transporte intra coclear luego de la administración sistémica

En la década de los ochenta, los aminoglucósidos se detectaron fácilmente solo en perilinfa, pero no en la endolinfa, después de la infusión intravenosa. La inyección parenteral de gentamicina disminuyó la inhibición eferente de las neuronas auditivas dentro de 1 – 2 h, presumiblemente bloqueando la actividad colinérgica en la sinapsis

eferente en la base de las células ciliadas externas inmersas en perilinfa.^{35, 36} El grado de pérdida de inhibición puede ser predictivo de una pérdida permanente posterior de audición neurosensorial.³⁷

Cambios celulares después de la administración de aminoglucósidos

Luego de la inyección parenteral, las células ciliares basales absorben preferentemente aminoglucósidos y su dosificación múltiple puede provocar cambios celulares notorios por la expresión del canal iónico y potencia la absorción del fármaco. La muerte de las células ciliadas inducida por aminoglucósidos ocurre típicamente en los organelos ciliares basales, y se extiende a las zonas más apicales con una dosis acumulativa creciente. Los ápices de las células ciliadas moribundas se extruyen a medida que los vértices de las células de soporte se expanden para sellar la lámina reticular y evitar la mezcla de endolinfa y perilinfa, y retienen la función coclear óptima en las células ciliadas sobrevivientes.³⁸ Estos ápices celulares que se expandieron, o cicatrizaron, se caracterizan por la deposición de nuevas proteínas de unión y citoesqueleto en el sitio de la célula falciforme.³⁹

El tratamiento crónico con kanamicina conduce a la pérdida selectiva de órganos ciliares basales, y aíslan presumiblemente las neuronas aferentes que inervan, que muestran una pérdida de la sensibilidad y sensibilidad de la frecuencia auditiva; sin embargo, estas células ciliares internas basales también sufren daño las redes del citoesqueleto.⁴⁰ Curiosamente, se producen elevaciones significativas en el umbral auditivo en las regiones cocleares donde las células ciliares aparecen morfológicamente intactas después de la administración crónica de aminoglucósidos. Esto puede deberse a la alteración de la sinapsis coclear, donde

los aminoglucósidos han alterado las sinapsis entre las células ciliares y sus neuronas aferentes, así como la disminución de la densidad neuronal en el ganglio espiral de la cóclea.⁴¹ Por lo tanto, la alteración de la sinapsis coclear puede explicar el mayor grado de disfunción coclear en relación con la pérdida real de células ciliadas. Los aminoglucósidos también pueden provocar una alteración en la sinapsis a nivel vestibular.

Muerte celular por aminoglucósidos

Un factor importante en la susceptibilidad a la toxicidad inducida por aminoglucósidos es la captación celular de estos fármacos antes de inducir la muerte celular.

Endocitosis

Los aminoglucósidos se endocitan en las membranas apicales de las células ciliadas, es decir, de la endolinfa, y transportadas a los lisosomas).⁴² Se cree que el abundante secuestro lisosómico de aminoglucósidos induce lisis lisosomal, liberando tanto aminoglucósidos como hidrolasas catabólicas, iniciando la muerte celular.⁴³ Sin embargo, el bloqueo de la endocitosis solo redujo marginalmente la captación de aminoglucósidos por las células ciliadas y no evitó su muerte. Los aminoglucósidos en el citoplasma pueden ser secuestrados por los endosomas antes de ser trasladados a los lisosomas, una nueva forma de autofagia.⁴⁴

Impedir el tráfico lisosómico de endosomas cargados de aminoglucósidos potenció la muerte celular inducida por fármacos, lo que sugiere que el secuestro endosomal de aminoglucósidos puede proteger parcialmente las células ciliadas.⁴⁴

Canales iónicos

Los aminoglucósidos pueden impregnar muchos canales de cationes no selectivos expresados de manera exacta con las propiedades fisicoquímicas requeridas para acomodar aminoglucósidos. Además del oído interno y el riñón, los aminoglucósidos se difunden fácilmente hasta por las neuronas sensoriales en la columna dorsal y los ganglios del trigémino, los receptores del gusto y las neuronas sensoriales de los folículos capilares.⁴⁵ Cada ubicación expresa una variedad de canales iónicos permeables a aminoglucósidos, incluidos canales de cationes de potencial de receptor transitorio no selectivo (TRP). En el oído interno, los aminoglucósidos penetran fácilmente el canal de catión no selectivo expresado en las membranas estereociliares de las células ciliadas.⁴⁶ Aunque la identidad de estos canales sigue siendo incierta, sus propiedades electrofisiológicas están bien caracterizadas y se han identificado componentes principales, que incluyen proteínas de tipo canal transmembrana 1 y 2.⁴⁷

Las mutaciones en la miosina VIIA, otro componente del complejo de transducción electro mecánica, desregulan la conductancia de canales, lo que reduce la absorción del fármaco por las células ciliadas. Las proteínas extracelulares caderina-23 y protocaderina-15 forman los enlaces interciliares que cierran mecánicamente el canal iónico, y la mutación en estos genes redujo la captación de aminoglucósidos, prolongando la supervivencia de las células ciliadas en comparación con las células ciliadas de tipo salvaje.⁴⁸ La conductancia de los canales está modulada por Calcio catiónico extracelular, y se reduce por bloqueadores de los canales como amilorida, curare o benzamil; cada uno puede reducir la captación de aminoglucósidos por las células ciliadas y/o prolongar la supervivencia de las células ciliadas.⁴⁶ El aumento

de la diferencia de potencial de membrana entre el líquido extracelular y el citoplasma negativamente polarizado aumenta la captación celular de los aminoglucósidos catiónicos en células ciliadas y renales.⁴⁹

Varios canales de cationes no selectivos identificados son candidatos para la admisión de aminoglucósidos, en particular los canales de transmembrana (TRP) con diámetros de poro suficientes para admitir el diámetro máximo de sección transversal de los aminoglucósidos (0,8-0,9 nm). El receptor TRPV1 de TRP vaniloide se identificó utilizando varios moduladores de canal.⁴⁹ El TRPV1 se activa por calor (> 43_C) y también es estimulado por capsaicina (o análogos) y protones y tiene un diámetro de poro de 1 nm que puede dilatarse aún más por agonistas.⁵⁰ La activación de capsaicina de células que expresan también canales TRPV1 induce la muerte celular rápida en medios de cultivo que contienen estreptomicina, lo que sugiere la permeabilidad a aminoglucósidos y la posterior citotoxicidad. El TRPV1 es así expresado por células ciliadas y juega también un papel crítico en la toxicidad inducida por cisplatino.⁵¹

Los canales TRPV4 son canales de cationes sensibles a la temperatura (25-34_C) que también se activan por el edema osmótico de las células, y tiene un diámetro de poro grande, se expresa en la superficie apical de las células ciliadas y es permeable a los aminoglucósidos cuando se sobreexpresa en líneas celulares de túbulos proximales de riñón. El Calcio iónico bajo aumenta la probabilidad de apertura de los canales TRPV4, fundamentalmente, la endolinfa tiene un bajo Calcio iónico, lo que aumenta la probabilidad de que los aminoglucósidos ingresen al citoplasma de las células con canales de TRPV4 membranosos bañados por endolinfa extracelular.⁵²

Los canales TRPA1 (canal TRP, subfamilia A, miembro 1) son sensores inflamatorios, irritantes y de estrés oxidativo, y parecen residir en el costado basolateral membrana de células ciliares externas.⁵³

Los canales TRPA1 tienen un diámetro de poro de 1.1 nm y muestran una dilatación inducida por agonista mayor de 1.4 nm, mayor que el diámetro molecular de los aminoglucósidos.⁵⁴ Los agonistas de TRPA1, cinamaldehído y 4-hidroxinonenal (4-HNE), aumentaron la captación de aminoglucósidos por células ciliares externas, supuestamente a través de sus membranas basolaterales in vitro, sugiriendo activación endógena intracelular de los canales de TRPA1 basolaterales debido a la oxidación el estrés, inducido por el ruido o la exposición a los aminoglucósidos, podría aumentar la captación de aminoglucósidos por los cilios de la scala tympani.⁵³ La permeabilidad variada de varios canales de cationes no selectivos por aminoglucósidos sugiere que existen canales adicionales de aminoglucósidos (basados en la penetración de otros compuestos orgánicos catiónicos). Estos incluyen uniones gap, hemi-canales, canales TRPC3 con una gran cámara interna de 6 nm de diámetro y canales P2X entre otros.⁵⁵

Ruido y aminoglucósidos

Los sonidos fuertes afectan casi todos los tipos de células cocleares, incluyendo las células ciliadas, las mitocondrias y la pérdida de sinapsis entre las células ciliadas y las neuronas aferentes que conducen a pérdidas auditivas transitorias y permanentes que aceleran el inicio de la presbiacusia.⁵⁶ La exposición a sonidos fuertes potencia sinérgicamente la ototoxicidad de los aminoglucósidos,

presumiblemente por la suma de especies reactivas de oxígeno generadas por cada impulso sonoro. Los sonidos fuertes también rompen los enlaces de las puntas entre estereocilios y cierran los canales con compuertas mecánicas.⁵⁷ Los niveles de sonido que inducen cambios temporales de umbral mejoraron la absorción de células ciliadas externas de los aminoglucósidos en ratones, pero redujeron significativamente el número de enlaces entre estereocilios. Esto indica que la captación aumentada de aminoglucósidos por las células ciliadas ocurre por un mecanismo distinto de los canales. La pérdida de los enlaces de las puntas podría hiperpolarizar las células ciliadas, aumentando la fuerza impulsora electroforética de la endolinfa hacia las células ciliadas y facilitan la permeabilidad de otros canales no selectivos de aminoglucósidos.⁵⁸

La ototoxicidad sinérgica de sonidos fuertes y aminoglucósidos no se limita a la exposición simultánea. La exposición al ruido durante semanas antes del tratamiento con aminoglucósidos también puede potenciar la pérdida de audición inducida por aminoglucósidos. Las dosis bajas de aminoglucósidos antes de la exposición al sonido pueden reducir la pérdida auditiva en comparación con aquellas expuestas solo a sonidos fuertes, un fenómeno llamado precondicionamiento, aunque esto depende del régimen de dosificación, la edad del tratamiento, el antioxidante defensas y antecedentes genéticos.⁵⁹

La identificación de los mecanismos fisiológicos o genéticos detrás de estas variaciones podría establecer quién tiene un riesgo elevado de pérdida auditiva adquirida. Estos estudios son clínicamente relevantes, ya que los aminoglucósidos se administran sistémicamente en la UCIN, donde los niveles sostenidos de niveles

de sonido ambiental más altos podrían aumentar el riesgo de cocleotoxicidad inducida por aminoglucósidos.²⁷

Potenciales evocados auditivos

Definición

Es el registro cualitativo y cuantitativo de la actividad generada en la zona auditiva del cerebro ante el estímulo acústico.⁶⁰

La estimulación mecánica de la vía auditiva mediante un clic se convierte en el órgano de Corti en un estímulo eléctrico que viaja a través de la vía auditiva llegando a la corteza cerebral. El viaje del impulso desde el órgano de Corti hasta la corteza dura aproximadamente 300 ms. Este período se llama latencia.⁶⁰

Por lo tanto, en función a la duración de la latencia y el segmento que se estudia, los potenciales evocados se pueden clasificar en:⁶¹

Microfónicos cocleares: estudia la actividad eléctrica coclear, por lo que la latencia es 0.

Electrococleografía: 1-4 ms.

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC): 2-12 ms.

Potenciales estado estable: 2-12 ms.

Potenciales de latencia media: 15-50 ms.

Potenciales de latencia larga: 50-300 ms.

En pediatría, se consideran los PEATC, pues los de latencia media y los corticales necesitan la colaboración del paciente.⁶²

La vía auditiva posee varios segmentos nerviosos y se identifican en el trazado obtenido en los potenciales evocados.⁶¹

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 ipsilaterales y contralaterales de la oliva medial superior.

Onda V: células del lemnisco lateral y/o colículo inferior.

Utilidad clínica

Los PEATC son muy útiles en la detección temprana de sorderas y además es un método de diagnóstico diferencial de la hipoacusia, como también es eficaz en el diagnóstico de hipoacusias cocleares y retrococleares, sobre todo en niños pequeños y en casos en los que la audiometría puede tener un resultado complicado de obtener.⁶³

Procedimiento e interpretación

La realización de esta prueba se recomienda bajo sedación en niños pequeños o irritables. Se ubica un electrodo en cada mastoides y otro en la frente. El estímulo de sonido se proporciona mediante un auricular común, intracanal o también con un vibrador óseo, si el paciente oye el sonido, el PEATC marca las ondas.⁶⁴

Para detectar el umbral de audición, los estímulos se van disminuyendo cada 10 dB hasta que en el registro se deja de ver la onda V. Cuanto más intenso sea el estímulo sonoro, mayor es la amplitud y la definición de las ondas, y menor su latencia; como también, si el número de clics por segundo es mayor, más se alarga la latencia de las ondas y menor es su amplitud.⁶⁵

En el trazado obtenido se miden las latencias de cada onda y las interlatencias (I-III, I-V y III-V), esto comparado con un patrón de personas sanas y las latencias relativas; es decir, comparando los resultados de ambos oídos en el paciente a evaluar. Por tanto, las latencias e interlatencias pueden ayudarnos a realizar un diagnóstico topográfico y cuantitativo (figura 1 y tabla 1).⁶⁶

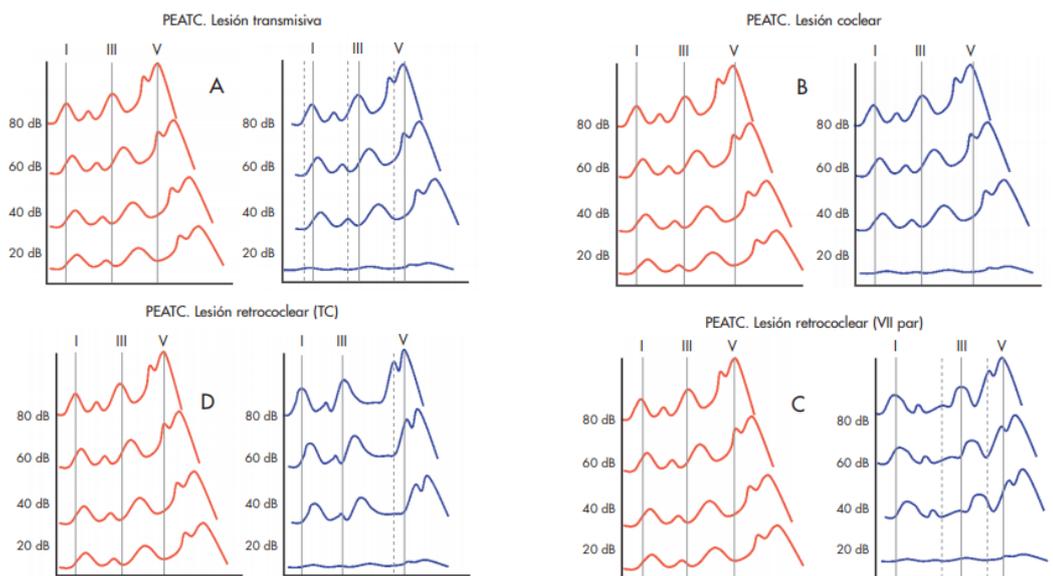


Figura 1. Diagnóstico topográfico utilizando PEATC. (A) Hipoacusia de oído izquierdo con umbral entre 20 y 40 dB, (B) coclear, (C) retrococlear con alteración en el tronco cerebral, y (D) retrococlear por alteración en el VIII par.

	Hipoacusia de transmisión	Hipoacusia coclear	Hipoacusia retrococlear
Latencias	Todas aumentadas (desplazadas)	Normales Desaparición de onda V a cierta intensidad	Onda I normal Onda III y/o V aumentadas
Interlatencias	Normales	Normales	Aumentadas

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de PEATC de acuerdo a las latencias e interlatencias de las ondas.

El diagnóstico cuantitativo se realiza con la onda V, que es la última en desaparecer y la que se observa más fácilmente. Una variante de los potenciales evocados auditivos clásicos son los PEATC automáticos, que detectan la presencia de respuesta eléctrica evocada, luego de unos milisegundos tras la estimulación. Estos son útiles para el tamizaje neonatal de alteraciones de la audición.⁶⁷

Ventajas⁶²

Es una prueba no invasiva y puede dar datos fidedignos a pesar de la sedación del paciente.

Se puede diagnosticar de manera exacta la enfermedad auditiva

La onda V se puede evaluar desde el nacimiento.

La latencia de la onda V es menor cuanto más grande sea la intensidad sonora.

Limitaciones⁶²

Hipoacusias de más de 80 dB o las que se presentan con tonos graves.

Lesiones superiores al lemnisco lateral. En estos casos se sugiere estudios de imágenes (sobre todo resonancia magnética).

Lesiones de pequeño tamaño. Para estas lesiones, es mejor el estudio de imágenes (resonancia magnética)

El paciente debe estar bien relajado. La actividad cerebral, movimientos cervicales u oculares, pueden provocar interferencias.

Es operador dependiente, debe tenerse especial cuidado en la ubicación y colocación de sensores y electrodos, así como del ambiente donde se realiza el examen.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El uso de gentamicina provocaría ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el año 2017.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Escala de categorías	Medio de verificación
Ototoxicidad (hipoacusia)	Disminución de la audición	Cualitativa	Informe de potenciales evocados auditivos	Ordinal	Normal Leve Moderada Severa		Informe escrito
Dosis de gentamicina	Cantidad administrada en miligramos por kilogramo de peso	Cuantitativa	Miligramos por kilogramo de peso por periodo de tiempo	De intervalo	Subdosis Dosis adecuada	Sobredosis <4 mg/kg 4 – 5 mg/kg >5mg/kg	Historia clínica: hoja de terapia
Días de tratamiento	Días de administración del tratamiento	Cuantitativa	Días de tratamiento	De intervalo	Corto Promedio Prolongado Extendido	1 – 3 días 4 – 7 días 8 – 21 días > 21 días	Historia clínica: hoja de terapia
Edad gestacional al nacer	Semanas de edad gestacional por examen físico del RN	Cuantitativa	Edad gestacional medida en semanas	De intervalo	Adecuado Prematuro tardío Muy prematuro Extremadamente prematuro	> 36 semanas 34 – 36 semanas 28 – 32 semanas < 28 semanas	Historia clínica
Peso al nacer	Gramos medidos al nacer	Cuantitativa	Peso medido en gramos independientemente de la edad gestacional	De intervalo	Macrosómico Adecuado Peso bajo Peso muy bajo	> 3999 gramos 2500 – 3999 gramos	Historia clínica

					Peso extremadamen te bajo	1500 – 2499 gramos 1000 – 1499 gramos < 1000 gramos	
Uso concomitant e de furosemida	Administraci ón de furosemida	Cualitativa	Tratamiento con furosemida concomitament e al tratamiento con gentamicina	Nominal	Sí recibe furosemida No recibe furosemida No		Historia clínica: hoja de terapia

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

De acuerdo al enfoque, el presente trabajo es cuantitativo, pues en él se deberán examinar los datos obtenidos de manera objetiva, se aplicará la estadística y otras estrategias deductivas para demostrar la validez y veracidad de la hipótesis planteada.

El tipo de estudio es observacional, correlacional y transversal de acuerdo al número de mediciones de las variables en estudio.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Neonatos hospitalizados en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, durante el período de estudio.

Población de estudio

Neonatos hospitalizados en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima durante el año 2017 y que hayan recibido tratamiento antibiótico con aminoglucósido gentamicina durante su hospitalización y que esta haya sido en sus primeros 28 días de vida en cualquiera de las diferentes formas pautas terapéuticas durante el periodo de estudio.

Tamaño de la población de estudio

Todos los neonatos que cumplan los criterios de inclusión y se encuentren vivos al momento de la realización del presente estudio.

Muestreo

La forma de muestreo será de forma no probabilística, de forma continua y aplicando los criterios de inclusión y exclusión; se tomará en cuenta los datos de la historia clínica y de acuerdo a la selección indicar la realización de estudio de potenciales evocados auditivos, con cuyo informe respectivo finaliza su análisis. Serán 150 neonatos que serán elegidos por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Neonatos nacidos en el periodo de estudio: año 2017.

Neonatos internados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima

Neonatos que hayan recibido tratamiento antibiótico con gentamicina durante sus primeros 28 días de vida.

Neonatos que se encuentren vivos al momento de la aplicación del presente estudio.

Neonatos sin sospecha o evidencia de alteración neurológica o de morfología facial preexistente.

Neonatos, cuyos datos en la historia clínica sean comprensibles y confiables.

Criterios de exclusión

Neonatos nacidos fuera del período en estudio.

Neonatos internados en otros servicios o referidos de otros hospitales que hayan venido recibiendo tratamiento antibiótico con aminoglucósidos.

Neonatos que continúen recibiendo tratamiento antibiótico al momento de la aplicación del estudio.

Neonatos, cuyos padres no firmaron el consentimiento informado o no aceptaron ser parte del presente estudio.

4.3 Técnica de recolección de datos

Luego de solicitar los permisos y obtener las autorizaciones respectivas para el acceso y revisión de historias clínicas antiguas, así como también libros de registro de ingresos, se procederá a la búsqueda, revisión y recolección de datos en la ficha respectiva elaborada para este fin, para lo cual se aplicarán los filtros respectivos a los datos según los criterios de selección, para luego consolidarlos en una hoja de cálculo en el programa informático Excel.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos así recogidos y transcritos, serán luego descargados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel, para luego de revisarlos, elaborar gráficos y tablas simples y de doble entrada donde se presentarán las distribuciones de frecuencia y distribución porcentual de todas las variables.

Finalmente, se aplicará la prueba estadística del Chi cuadrado para demostrar la veracidad de la hipótesis planteada. Todo ello en el programa estadístico IBM SPSS Statistics 24.0 para Windows, para lo cual se elaborará la base respectiva de

sustento para el cruce de variables, elaboración de tablas de frecuencia y de contingencia.

4.5 Aspectos éticos

Según la Declaración de Helsinki II, para el presente estudio no se realizará experimentación en humanos, ni se pondrá en riesgo la salud ni la vida de los pacientes; sin embargo, por normas bioéticas, mientras no se revele la identidad de los pacientes y con fines académicos los datos se utilizarán con la venia de las autoridades respectivas.

Se solicitará, por escrito, autorización a las direcciones y jefaturas de los servicios respectivos para acceder a los libros de registro y a las historias clínicas de archivo.

Para la realización del estudio de potenciales evocados auditivos, necesariamente se requerirá del consentimiento informado firmado por los padres o tutores del paciente, pues se trata de un procedimiento no rutinario en el manejo de la morbilidad del neonato.

CRONOGRAMA

Pasos	2018							
	Feb	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Redacción final del proyecto	X							
Recolección de datos		X	X	X	X			
Resultados					X			
Discusión y conclusiones						X		
Páginas preliminares						X		
Redacción final							X	
Presentación informe							X	

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatric clinics of North America*. 2013; 60 (2):367-389. [Internet]. Extraído el 25 de noviembre de 2017. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481106>
2. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis Richard A. Polin and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN Pediatrics 2012; 129; 1006; originally published online April 30, 2012. [Internet]. Extraído el 25 de noviembre de 2017. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/5/1006>
3. Forge A, Schacht J, Aminoglycoside Antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000; 5:3-22. [Internet]. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en https://scholar.google.com.pe/scholar?q=Forge+A,+Schacht+J,+Aminoglycoside+Antibiotics.+Audiol+Neurotol&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart&sa=X&ved=0ahUKEwjJoZ6dwNXZAhUxtlkKHZhbADUQgQMIJTAA
4. Yoshinaga-Itano C, Coulter D, Thomson V. et al. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatol*. 2001; 6 (6):521–529.
5. Pacifici, G.M. 2012. Clinical pharmacology of the loop diuretics furosemide and bumetanide in neonates and infants. *Paediatr Drugs*, 14, 233–246.

6. Angela C. Garinis, Alison Kempf, Anne Marie Tharpe, Joern-Hendrik Weitkamp, Cynthia McEvoy & Peter S. Steyger (2017): Monitoring neonates for ototoxicity, *International Journal of Audiology*, DOI: 10.1080/14992027.2017.1339130.
7. Anne Smits, Aida Kulo, John van den Anker & Karel Allegaert (2016): The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, DOI: 10.1080/17425255.2017.1234606. [Internet]. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en [https://www.google.com.pe/search?q=Anne+Smits%2C+Aida+Kulo%2C+John+van+den+Anker+%26+Karel+Allegaert+\(2016\)%3A+The+amikacin+research](https://www.google.com.pe/search?q=Anne+Smits%2C+Aida+Kulo%2C+John+van+den+Anker+%26+Karel+Allegaert+(2016)%3A+The+amikacin+research)
8. Mohamed N. El-barbary a, Rania I.H. Ismail a,* , Adel A.A. Ibrahim (2015): Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79 (2015) 1294–1298.
9. Grace M. Musiime, Anna C. Seale, Sarah G. Moxon & Joy E. Lawn. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: Systematic Review. *Tropical Medicine and International Health* volume 20 no 12 pp 1593–1606 december 2015.
10. Campbell P. Cross¹, Selena Liao², Zachary D. Urdang^{1,3}, Priya Srikanth⁵, Angela C. Garinis^{1,4}, and Peter S. Steyger. Effect of Sepsis and Systemic

Inflammatory Response Syndrome on Neonatal Hearing Screening Outcomes following Gentamicin Exposure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 November; 79(11): 1915–1919. [Internet]. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593761/>

11. Alison Kent, Mark A Turner, Mike Sharland and Paul T Heath. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about?. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 12(3), 319–331 (2014).

12. Ghada Al-Malky, Sally J. Dawson, Tony Sirimanna, Emmanouil Bagkeris, Ranjan Suri. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *El Sevier. Journal of Cystic Fibrosis* 14 (2015) 248–254. [Internet]. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Ghada_Al-Malky

13. E Zimmerman and A Lahav. Ototoxicity in preterm infants: effects of genetics, aminoglycosides, and loud environmental noise. *Journal of Perinatology* (2013) 33, 3–8.

14. Jane W.A. Vella-Brincat, Evan J. Begg, Barbara J. Robertshawe, Adrienne M. Lynn, Tracey L. Borrie, Brian A. Darlow. Are Gentamicin and/or Vancomycin Associated with Ototoxicity in the Neonate? A Retrospective Audit. Original Paper. *Neonatology* 2011; 100: 186–193. [Internet]. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en <https://www.karger.com/Article/Pdf/324857>

15. Romaine F. Johnson, Aliza P. Cohen, Yingshi Guo, Kurt Schibler, and John H. Greinwald, Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2010) 142, 704-707.
16. Forge, A., and Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiol. Neurootol.* 5, 3–22. Extraído el 20 de octubre de 2017. Disponible en [https://scholar.google.com.pe/scholar?q=Forge,+A.,+and+Schacht,+J.+\(2000\).+Aminoglycoside+antibiotics.+Audiol.+Neurootol.&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ved=0ahUKEwiCyt6K19XZAhXlpFkKHVihASAQgQMIJTAA](https://scholar.google.com.pe/scholar?q=Forge,+A.,+and+Schacht,+J.+(2000).+Aminoglycoside+antibiotics.+Audiol.+Neurootol.&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ved=0ahUKEwiCyt6K19XZAhXlpFkKHVihASAQgQMIJTAA)
17. Schatz, A., Bugie, E., and Waksman, S. A. (1944). Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 55, 66–69.
18. Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Yagishita, K., Kondo, S., Okami, Y., et al. (1957). Production and isolation of a new antibiotic: kanamycin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 10, 181–188.
19. Weinstein, M. J., Luedemann, G. M., Oden, E. M., and Wagman, G. H. (1963). Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents Chemother. (Bethesda)* 161, 1–7.
20. Waksman, S. A., and Lechevalier, H. A. (1949). Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. *Science* 109, 305–307.

21. Wick, W. E., and Welles, J. S. (1967). Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. IV. In vitro and in vivo laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents Chemother.* (Bethesda) 7, 341–348.
22. Kawaguchi, H., Naito, T., Nakagawa, S., and Fujisawa, K. I. (1972). BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* 25, 695–708.
23. Dressel, D. C., Tornatore-Reuscher, M. A., Boschman, C. R., Stosor, V., Zembower, T., Postelnick, M. J., et al. (1999). Synergistic effect of gentamicin plus ampicillin on enterococci with differing sensitivity to gentamicin: a phenotypic assessment of NCCLS guidelines. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 35, 219–225.
24. Niederman, M. S., Mandell, L. A., Anzueto, A., Bass, J. B., Broughton, W. A., Campbell, G. D., et al. (2001). Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163, 1730–1754.
25. Ariano, R. E., Zelenitsky, S. A., and Kassum, D. A. (2008). Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann. Pharmacother.* 42, 1282–1289.
26. Al-Malky, G., Dawson, S. J., Sirimanna, T., Bagkeris, E., and Suri, R. (2015). Highfrequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 14, 248–254.

27. Garinis, A. C., Cross, C. P., Srikanth, P., Carroll, K., Feeney, M. P., Keefe, D. H., et al. (2017a). The cumulative effects of intravenous antibiotic treatments on hearing in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 16, 401–409.
28. Tambs, K. (2004). Moderate effects of hearing loss on mental health and subjective well-being: results from the Nord-Trondelag Hearing Loss Study. *Psychosom. Med.* 66, 776–782.
29. Tsai, M. H., Chu, S. M., Hsu, J. F., Lien, R., Huang, H. R., Chiang, M. C., et al. (2014). Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 133, e322–e329.
30. Shakil, S., Khan, R., Zarrilli, R., and Khan, A. U. (2008). Aminoglycosides versus bacteria—a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J. Biomed. Sci.* 15, 5–14.
31. Shrestha, S. K., Chang, C. W., Meissner, N., Oblad, J., Shrestha, J. P., Sorensen, K. N., et al. (2014). Antifungal amphiphilic aminoglycoside K20: bioactivities and mechanism of action. *Front. Microbiol.* 5:671.
32. Dai, C. F., Mangiardi, D., Cotanche, D. A., and Steyger, P. S. (2006). Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells in vivo. *Hear. Res.* 213, 64–78.

33. Nordang, L., Cestreicher, E., Arnold, W., and Anniko, M. (2000). Glutamate is the afferent neurotransmitter in the human cochlea. *Acta Otolaryngol.* 120, 359–362.
34. Oestreicher, E., Wolfgang, A., and Felix, D. (2002). Neurotransmission of the cochlear inner hair cell synapse—implications for inner ear therapy. *Adv. Otorhinolaryngol.* 59, 131–139.
35. Tran Ba Huy, P., Manuel, C., Meulemans, A., Sterkers, O., Wassef, M., and Amiel, C. (1983). Ethacrynic acid facilitates gentamicin entry into endolymph of the rat. *Hear. Res.* 11, 191–202.
36. Blanchet, C., Erostequi, C., Sugasawa, M., and Dulon, D. (2000). Gentamicin blocks ACh-evoked KC current in guinea-pig outer hair cells by impairing Ca²⁺ entry at the cholinergic receptor. *J. Physiol.* 525, 641–654.
37. Halsey, K., Skjönsberg, A., Ulfendahl, M., and Dolan, D. F. (2005). Efferent-mediated adaptation of the DPOAE as a predictor of aminoglycoside toxicity. *Hear. Res.* 201, 99–108.
38. Kitahara, T., Li, H. S., and Balaban, C. D. (2005). Changes in transient receptor potential cation channel superfamily V (TRPV) mRNA expression in the mouse inner ear ganglia after kanamycin challenge. *Hear. Res.* 201, 132–144.

39. Steyger, P. S., Burton, M., Hawkins, J. R., Schuff, N. R., and Baird, R. A. (1997). Calbindin and parvalbumin are early markers of non-mitotically regenerating hair cells in the bullfrog vestibular otolith organs. *Int. J. Dev. Neurosci.* 15, 417–432.
40. Hackney, C. M., Furness, D. N., and Steyger, P. S. (1990). “Structural abnormalities in inner hair cells following kanamycin-induced outer hair cell loss,” in *Mechanics and Biophysics of Hearing. Lecture Notes in Biomathematics*, (Vol. 87) eds P. Dallos, C. D. Geisler, J. W. Matthews, M. Ruggero and C. R. Steele (New York, NY: Springer), 10–17.
41. Oishi, N., Duscha, S., Boukari, H., Meyer, M., Xie, J., Wei, G., et al. (2015). XBP1 mitigates aminoglycoside-induced endoplasmic reticulum stress and neuronal cell death. *Cell Death Dis.* 6: e1763.
42. Hailey, D. W., Esterberg, R., Linbo, T. H., Rubel, E. W., and Raible, D. W. (2017). Fluorescent aminoglycosides reveal intracellular trafficking routes in mechanosensory hair cells. *J. Clin. Invest.* 127, 472–486.
43. Kroemer, G., and Jäätelä, M. (2005). Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat. Rev. Cancer* 5, 886–897.
44. Hailey, D. W., Esterberg, R., Linbo, T. H., Rubel, E. W., and Raible, D. W. (2017). Fluorescent aminoglycosides reveal intracellular trafficking routes in mechanosensory hair cells. *J. Clin. Invest.* 127, 472–486.

45. Dai, C. F., Mangiardi, D., Cotanche, D. A., and Steyger, P. S. (2006). Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells in vivo. *Hear. Res.* 213, 64–78.
46. Marcotti, W., van Netten, S. M., and Kros, C. J. (2005). The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *J. Physiol.* 567, 505–521.
47. Kawashima, Y., Géléoc, G. S., Kurima, K., Labay, V., Lelli, A., Asai, Y., et al. (2011). Mechanotransduction in mouse inner ear hair cells requires transmembrane channel-like genes. *J. Clin. Invest.* 121, 4796–4809.
48. Vu, A. A., Nadaraja, G. S., Huth, M. E., Luk, L., Kim, J., Chai, R., et al. (2013). Integrity and regeneration of mechanotransduction machinery regulate aminoglycoside entry and sensory cell death. *PLoS One* 8:e54794.
49. Myrdal, S. E., and Steyger, P. S. (2005). TRPV1 regulators mediate gentamicin penetration of cultured kidney cells. *Hear. Res.* 204, 170–182.
50. Jara-Oseguera, A., Llorente, I., Rosenbaum, T., and Islas, L. D. (2008). Properties of the inner pore region of TRPV1 channels revealed by block with quaternary ammoniums. *J. Gen. Physiol.* 132, 547–562.
51. Mukherjea, D., Jajoo, S., Sheehan, K., Kaur, T., Sheth, S., Bunch, J., et al. (2011). NOX3 NADPH oxidase couples transient receptor potential vanilloid 1 to

signal transducer and activator of transcription 1-mediated inflammation and hearing loss. *Antioxid. Redox Signal.* 14, 999–1010.

52. Karasawa, T., Wang, Q., Fu, Y., Cohen, D. M., and Steyger, P. S. (2008). TRPV4 enhances the cellular uptake of aminoglycoside antibiotics. *J. Cell Sci.* 121, 2871–2879.

53. Stepanyan, R. S., Indzhykulian, A. A., Vélez-Ortega, A. C., Boger, E. T., Steyger, P. S., Friedman, T. B., et al. (2011). TRPA1-mediated accumulation of aminoglycosides in mouse cochlear outer hair cells. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 12, 729–740.

54. Karashima, Y., Prenen, J., Talavera, K., Janssens, A., Voets, T., and Nilius, B. (2010). Agonist-induced changes in Ca²⁺ permeation through the nociceptor cation channel TRPA1. *Biophys. J.* 98, 773–783.

55. Torres, J. L., Palomino, J., Moreno, R. D., and De Los Reyes, M. (2017). Pannexin channels increase propidium iodide permeability in frozen-thawed dog spermatozoa. *Reprod. Fertil. Dev.*

56. Kujawa, S. G., and Liberman, M. C. (2015). Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear. Res.* 330, 191–199.

57. Kurian, R., Krupp, N. L., and Saunders, J. C. (2003). Tip link loss and recovery on chick short hair cells following intense exposure to sound. *Hear. Res.* 181, 40–50.
58. Li, H., Kachelmeier, A., Furness, D. N., and Steyger, P. S. (2015). Local mechanisms for loud sound-enhanced aminoglycoside entry into outer hair cells. *Front. Cell. Neurosci.* 9:130.
59. Ohlemiller, K. K., Rybak Rice, M. E., Rosen, A. D., Montgomery, S. C., and Gagnon, P. M. (2011). Protection by low-dose kanamycin against noise-induced hearing loss in mice: dependence on dosing regimen and genetic background. *Hear. Res.* 280, 141–147.
60. Abramovich S. *Electric response audiometry in clinical practice*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1990.
61. Geisler CD, Frishkopf LS, Rosenblith WA. Extracranial response to acoustic clicks in man. *Science.* 1958;128:1210-1.
62. Duara S, Suter CM, Bessard KK, Gutberl RL. Neonatal screening with auditory brainstem responses: results of follow-up audiology and risk factor evaluation. *J Pediatr.* 1986;108:276-81.

63. Levi H, Tell L, Feinmesser M, Gafni M, Sohmer H. Early detection of hearing loss in infants by auditory nerve and brain stem responses. *Audiology*. 1983;22:181-8.
64. IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1994;91:12-7.
65. Abramovic S. The Auditory brainstem response. En: *Electric response audiometry in clinical practice*. Cap. 6. Edinburg: Churchill Livingstone; 1990.
66. Barajas JJ. La respuesta normal de los potenciales evocados acústicos de tronco cerebral. *Acta Otorrinolaringol Española*. Ponencia Oficial. 1983. p. 105-14.
67. Peters J. An Automated infant screener using advanced evoked response technology. *Hearing J*. 1987;39:25-30.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
OTOTOXICIDAD EN NEONATOS TRATADOS CON GENTAMICINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017	¿Cuál es la relación entre el uso de gentamicina y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017?	<p>General:</p> <p>Determinar la relación entre el uso de gentamicina y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.</p> <p>Específicos</p> <p>Verificar el desarrollo de ototoxicidad respecto a la dosis de gentamicina, administrado en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.</p> <p>Identificar el desarrollo de ototoxicidad respecto al tiempo de</p>	El tipo de estudio es observacional, correlacional y transversal de acuerdo al número de mediciones de las variables en estudio.	150 neonatos del Servicio de Cuidados Intensivos, que serán elegidos por conveniencia.	Ficha de recolección e datos.

		<p>uso de gentamicina en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.</p> <p>Definir la proporción entre la edad gestacional y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017 tratados con gentamicina.</p> <p>Determinar la relación entre el peso al nacer y el desarrollo de ototoxicidad en neonatos internada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017 y tratada con gentamicina.</p> <p>Describir la aparición de ototoxicidad en relación al uso de gentamicina concomitantemente con furosemida, en neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima 2017.</p>			
--	--	---	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

OTOTOXICIDAD EN NEONATOS TRATADOS CON AMINOGLUCOSIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS IN INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

FECHA DE INGRESO: ___/___/___

FICHA No.: _____

FECHA DE TOMA DE DATOS: ___/___/___

HISTORIA CLÍNICA No.: _____

DATOS GENERALES:

- A. Edad:
- a. < 7 días.
 - b. 7 – 14 días.
 - c. 14 – 28 días.
 - d. > 28 días.
- B. Peso al nacer:
- a. > 3999 gramos
 - b. 2500 – 3999 gramos
 - c. 1500 – 2499 gramos
 - d. 1000 – 1499 gramos
 - e. < 1000 gramos.
- C. Edad gestacional al nacer:
- a. > 36 semanas
 - b. 34 – 36 semanas
 - c. 28 – 32 semanas
 - d. < 28 semanas

DATOS DE LA TERAPIA ANTIBIOTICA:

- A. Dosis de Gentamicina:
- a. <4 mg/kg
 - b. 4 – 5 mg/kg
 - c. >5mg/kg.
- B. Días de tratamiento:
- a. 1 – 3 días.
 - b. 4 – 7 días.
 - c. 8 – 21 días.
 - d. > 21 días.
- C. Uso concomitante de Furosemida:
- a. Si.
 - b. No.
- D. Uso posterior de Vancomicina:
- a. Si.
 - b. No.

INFORME DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS:

- A. Conclusiones del estudio de potenciales evocados auditivos.
- a. Audición normal.
 - b. Hipoacusia leve.
 - c. Hipoacusia moderada.
 - d. Hipoacusia severa.

3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

OTOTOXICIDAD EN NEONATOS TRATADOS CON AMINOGLUCOSIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017

ESTUDIO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

Los padres / tutor (es):

Y _____

En este acto médico, previo análisis de los antecedentes, datos de la historia clínica y del examen físico, le practicara el estudio de potenciales evocados auditivos a su menor hijo, para la obtención de un diagnóstico que descarte la posibilidad de ototoxicidad expresada en disminución de la audición. Dicho estudio es minimamente invasivo, por lo cual la posibilidad de lesiones o complicaciones es reducida, pero a pesar de ello se consta de los probables efectos adversos.

Algunos resultados pueden ser demorados o en ocasiones no se realiza en forma efectiva el estudio con la inmediatez esperada.

Entendiendo todo lo arriba escrito y también entendemos que, si decidimos no realizar el examen diagnóstico, las consecuencias son ajenas del actuar de los profesionales médicos sin que ello signifique pérdida de mis derechos a la atención profesional posterior.

Firmas

Nombre: _____ Nombre: _____
DNI: _____ DNI: _____

Ciudad y fecha _____