



Detección mediante emisiones otoacústicas productos de distorsión de la toxicidad coclear de la amikacina en pacientes pediátricos con fiebre neutropénica*

Villafuerte-Aguilar F¹, Cárdenas-Velásquez MI², Peñaloza-González JG³

Resumen

ANTECEDENTES: las emisiones otoacústicas productos de distorsión apoyan en la vigilancia de medicamentos como los aminoglucósidos, que implican alta toxicidad coclear.

OBJETIVO: identificar de manera temprana el papel de las emisiones otoacústicas productos de distorsión de la toxicidad coclear de la amikacina en pacientes con diagnóstico de fiebre neutropénica, pertenecientes al servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, observacional, longitudinal, no experimental y prospectivo, realizado de octubre de 2012 a octubre de 2013, en 10 pacientes pediátricos de sexo indistinto diagnosticados con fiebre neutropénica, hospitalizados en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México, en tratamiento mínimo durante siete días con amikacina (15 mg/kg/día), dividida en dos dosis; se realizaron emisiones otoacústicas productos de distorsión durante los siete días del tratamiento.

RESULTADOS: el aminoglucósido amikacina afectó a 6 de 10 pacientes analizados. En pacientes con fiebre neutropénica, la toxicidad coclear de la amikacina aumentó en 60%. La ototoxicidad de la amikacina tuvo predilección por los pacientes del sexo femenino, con predominio bilateral. La edad de 10 a 16 años fue el intervalo en el que se encontró mayor toxicidad de la amikacina.

CONCLUSIONES: las emisiones otoacústicas productos de distorsión pueden llegar a ser útiles en la vigilancia de la ototoxicidad de la amikacina. Debe revalorarse el riesgo-beneficio de la administración del aminoglucósido amikacina, debido al alto riesgo de toxicidad coclear.

PALABRAS CLAVE: emisiones otoacústicas, ototoxicidad por aminoglucósidos, fiebre neutropénica.

* Presentado en el Congreso Nacional de Otorrinolaringología, realizado en Guadalajara, Jalisco, México, en mayo de 2013.

¹ Médico residente de cuarto año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Médico adscrito al servicio de Audiología y Foniatria.

³ Médico adscrito, encargado del servicio de Oncología Pediátrica.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dra. Fabiola Villafuerte Aguilar
Instituto Politécnico Nacional 5160
07760 Ciudad de México
fabys7@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Villafuerte-Aguilar F, Cárdenas-Velásquez MI, Peñaloza-González JG. Detección mediante emisiones otoacústicas productos de distorsión de la toxicidad coclear de la amikacina en pacientes pediátricos con fiebre neutropénica. An Orl Mex. 2016;61(1):1-6.

An Orl Mex Dec 2015-Feb 2016;61(1):1-6.

Detection by distortion product otoacoustic emissions of cochlear toxicity of amikacin in pediatric patients with neutropenic fever.

Villafuerte-Aguilar F¹, Cárdenas-Velásquez MI², Peñaloza-González JG³

Abstract

BACKGROUND: The distortion product otoacoustic emissions support us in drugs monitoring such as aminoglycosides which have high cochlear toxicity.

OBJECTIVE: To identify the role of distortion product otoacoustic emissions of the amikacin's cochlear toxicity in early diagnosis, in patients with neutropenic fever, attended at the department of pediatric oncology in Hospital Juarez de Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, observational, longitudinal, non-experimental, prospective study for one year, from October 2012 to October 2013, was made in 10 pediatric patients, indiscriminate sex, diagnosed with neutropenic fever, hospitalized in the pediatric oncology service in Hospital Juarez de Mexico, newly diagnosed with an oncology disease, with at least seven days of treatment with amikacin (15 mg/kg/day) twice a day; distortion product otoacoustic emissions were performed during the seven days of treatment.

RESULTS: The aminoglycoside amikacin affected 6 of 10 patients analyzed. In patients with neutropenic fever, the amikacin's cochlear toxicity increased 60%. Amikacin's toxicity has predilection for female patients, being this one of bilateral predominance. The most affected age group by amikacin's toxicity ranged from 10 to 16 years .

CONCLUSIONS: The distortion product otoacoustic emissions may be useful in monitoring amikacin's toxicity. The amikacin's risk-benefit must be reassessed due to the high risk of cochlear toxicity.

KEYWORDS: otoacoustic emissions; aminoglycosides ototoxicity; neutropenic fever

* Presentado en el Congreso Nacional de Otorrinolaringología, realizado en Guadalajara, Jalisco, México, en mayo de 2013.

¹ Médico residente de cuarto año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Médico adscrito al servicio de Audiología y Foniatria.

³ Médico adscrito, encargado del servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Fabiola Villafuerte Aguilar

Instituto Politécnico Nacional 5160

07760 Ciudad de México

fabys7@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las emisiones otoacústicas se definen como la fracción de sonido generada por la actividad fisiológica de la cóclea que puede ser registrada en el conducto auditivo externo.¹ Tienen su origen en la actividad contráctil de las células ciliadas externas; éstas amplifican la vibración de la membrana basilar y modulan la excitación de las células ciliadas internas y el resultado de



esta actividad es la capacidad de audición de sonidos de baja intensidad y la discriminación frecuencial que posee el oído humano.²

La clasificación de las emisiones otoacústicas depende del estímulo usado para provocar su aparición; se dividen en emisiones otoacústicas espontáneas (ocurren sin estimulación acústica del oído) y emisiones otoacústicas evocadas o provocadas (representan una respuesta hacia un estímulo acústico liberado en el oído). Estas últimas incluyen las emisiones otoacústicas producto de distorsión acústica, que son respuestas evocadas producidas al estimular la cóclea con dos tonos puros de frecuencia distinta provocados de manera simultánea.² Pueden obtenerse en el margen de frecuencias de 500 a 8,000 Hz,³ determinan la función residual de las células ciliadas externas en oídos con hipoacusia neurosensorial de hasta 45-55 dB.² Por lo regular no ocurren con pérdidas de audición mayores a 35-40 dB;⁴ en el neonato tienen sensibilidad de 91% y especificidad de 85%.⁵

La ototoxicidad se define como las perturbaciones transitorias o definitivas de la función auditiva, vestibular, o ambas, provocadas por determinados fármacos o por diversas sustancias químicas no farmacológicas.⁶ Se estima que la incidencia global de toxicidad coclear de un aminoglucósido es de 20%, mientras que la toxicidad vestibular es de 15%.⁷ El mecanismo de ototoxicidad de la amikacina se relaciona con la capacidad que tiene de acumularse de manera progresiva en la perilinfa y endolinfa del oído interno,⁸ por medio de un transporte activo a través de la estría vascular.⁶ Su administración provoca la formación de un complejo de hierro que está implicado en la generación de radicales libres, lo que resulta en la muerte de las células ciliadas externas y posterior pérdida de la audición.⁶ Las células ciliadas externas captan de manera preferente estos antibióticos, cuya vida media en los líquidos laberínticos es entre 10 y 12 horas.⁶ La incidencia de toxicidad coclear de

la amikacina es de alrededor de 14%.⁹ Ciertos individuos pueden tener predisposición genética a la susceptibilidad de los efectos ototóxicos cuando tienen la mutación A1555G del ADN mitocondrial localizado en el gen ARN ribosómico mitocondrial 12S, que afecta a una región de ARN que en su homólogo bacteriano está implicada en la unión del aminoglucósido.^{6,9} Afecta por igual a los dos sexos y al parecer no hay diferencias importantes en la toxicidad sea cual sea la edad, salvo los niños prematuros, que tienen especial labilidad en el oído.¹⁰ En el estadio inicial, el daño con amikacina se limita a los niveles más altos de frecuencia (4,000 a 8,000 Hz); los cambios tóxicos por lo general son reversibles en esta fase.⁶

Se considera que un paciente tiene fiebre neutropénica cuando cursa con menos de 500 neutrófilos diagnosticados por biometría hemática, con riesgo de disminución en las siguientes 48 horas, fiebre de 38 grados por más de una hora o 38.3 grados en cualquier momento.¹⁰ Se diagnostica en pacientes con alto riesgo que cumplen con los siguientes criterios: ser hospitalizado al momento de inicio de la fiebre, clínicamente inestable o con comorbilidades, con neutropenia severa con menos de 100 leucocitos totales, con insuficiencia renal, cáncer no controlado, neumonía, absceso perianal o mucositis.¹⁰ De acuerdo con las guías prácticas de Oncología NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), puede elegirse uno de los siguientes esquemas intravenosos como tratamiento de fiebre neutropénica: monoterapia: imipenem, cilastina, meropenem, cefepime, ceftazidima, o tratamiento combinado: penicilina antipseudomona con aminoglucósido y con inhibidor de betalactamasa; aminoglucósido más cefalosporina de amplio espectro.¹¹ En el servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México se ha elegido el esquema ceftazidima más amikacina, debido a que los pacientes han mostrado respuesta adecuada a este tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, no experimental y prospectivo con duración de un año (de octubre de 2012 a octubre de 2013), efectuado en los servicios de Oncología pediátrica y Otorrinolaringología del Hospital Juárez de México.

Se incluyeron 10 pacientes pediátricos de sexo indistinto y con diagnóstico de fiebre neutropénica, hospitalizados en el servicio de Oncología pediátrica, en tratamiento de al menos siete días con amikacina (15 mg/kg/día) dividida en dos dosis, con diagnóstico reciente de enfermedad oncológica. Se solicitó y firmó el consentimiento informado del familiar responsable; se realizó la historia clínica adaptada a la edad (contestada por el paciente y completada por sus padres), que descartó exposición a ototóxicos previos, insuficiencia renal o hipoacusia congénita y se realizó exploración otológica del paciente. Se realizaron emisiones otoacústicas productos de distorsión, marca OtoRead-Screener, válido para serial 4049004-software versión 7.65.01-806200272-ver.10/2008), desde el día 1 de la aplicación de la amikacina hasta finalizar el tratamiento. Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos elaborada en programa Excel para Windows XP.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes, de los que seis (60%) eran de sexo femenino, que representó el mayor porcentaje.

Los resultados de los estudios de emisiones otoacústicas realizados mostraron que del total de 10 pacientes, seis se enviaron a un control para realizarles estudio de audiometría ante la sospecha de hipoacusia (cuatro del sexo femenino), mientras que cuatro pacientes pasaron la prueba de tamizaje.

En el sexo femenino encontramos que cuatro pacientes se enviaron a control y dos pacientes pasaron la prueba de tamizaje. De los pacientes del sexo masculino, dos se enviaron a control y dos pasaron la prueba de tamizaje. El sexo femenino fue más afectado que el masculino: 67 vs 50%.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de edad: de 3 a 6 años (cinco pacientes) y de 10 a 16 años (cinco pacientes). En el intervalo de edad de 3 a 6 años se encontró que tres pacientes pasaron el tamizaje y dos pacientes se mostraron afectados, por lo que los pacientes se enviaron a control para la realización de audiometría.

El grupo de 10 a 16 años arrojó los siguientes resultados: un paciente pasó la prueba de tamizaje y cuatro pacientes se refirieron a control. El grupo de edad de 10 a 16 años fue predominantemente afectado.

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran los resultados obtenidos de la distribución por porcentajes de los oídos enviados a control y los oídos que pasaron a control. Se dividieron en oído derecho, oído izquierdo o ambos oídos. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, no existe oído predominante en la toxicidad coclear por amikacina con la realización de emisiones otoacústicas productos de distorsión.

En los pacientes masculinos los oídos afectados fueron: el derecho en un paciente, el izquierdo en un paciente y ambos oídos en ninguno.

En las pacientes femeninas los oídos afectados fueron el derecho en una paciente, el izquierdo en una paciente y ambos oídos en dos pacientes. Como resultado se reportó mayor afectación de ambos oídos en pacientes de sexo femenino.

Se relacionaron los días de aplicación de amikacina y las emisiones otoacústicas negativas. Los

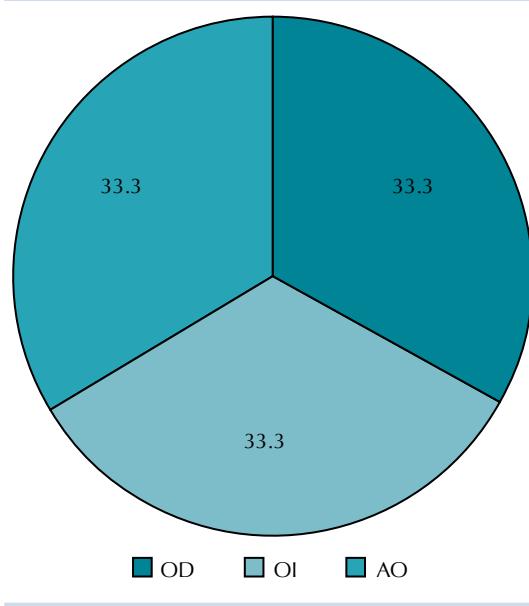


Figura 1. Porcentaje de oídos enviados a control.
OD: oído derecho; OI: oído izquierdo; AO: ambos oídos.

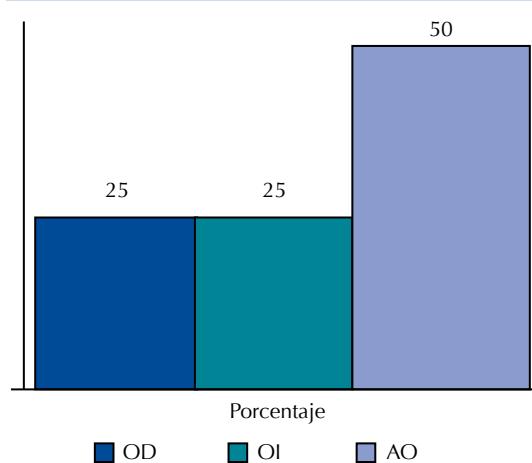


Figura 3. Porcentaje de oídos enviados a control en pacientes femeninas.
OD: oído derecho; OI: oído izquierdo; AO: ambos oídos.

del día 4 con 33% (dos pacientes) y día 5 con 17% (un paciente). Figura 4

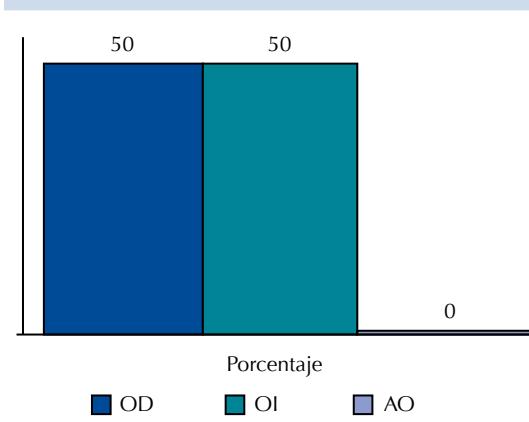


Figura 2. Porcentaje de oídos enviados a control en pacientes masculinos.
OD: oído derecho; OI: oído izquierdo; AO: ambos oídos.

resultados que pasaron a control audiométrico ante sospecha de hipoacusia mostaron: día 7 con 50% de los casos (tres pacientes), seguido

DISCUSIÓN

Las emisiones otoacústicas productos de distorsión son una herramienta útil en la vigilancia de la ototoxicidad del aminoglucósido amikacina en pacientes que están aislados con diagnóstico de fiebre neutropénica; la amikacina afectó a 6 de los 10 pacientes analizados. En pacientes con fiebre neutropénica aumentó la toxicidad coclear de la amikacina de 14%, referido en la bibliografía,⁹ a 60%. La ototoxicidad de la amikacina tuvo predilección por los pacientes del sexo femenino y fue de predominio bilateral. El intervalo de pacientes de 10 a 16 años de edad se reportó con mayor ototoxicidad de la amikacina. En el día 7 de tratamiento se detectó a 50% de los pacientes con emisiones otoacústicas negativas. Debe revalorarse el riesgo-beneficio de la administración de amikacina, debido al alto riesgo de toxicidad coclear y debe considerarse la monoterapia con carba-

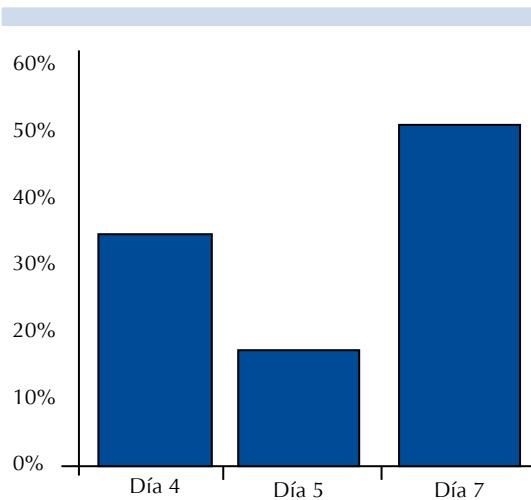


Figura 4. Distribución por días de administración de amikacina y aparición de emisiones otoacústicas negativas.

penémicos o cefalosporinas de amplio espectro como opción inicial de tratamiento, de acuerdo con las guías de la NCCN.¹¹ Es importante la detección oportuna de la hipoacusia para un correcto desarrollo intelectual, cognitivo y de lenguaje en el niño.

REFERENCIAS

1. Zwicker E, Peisl W. Cochlear preprocessing in analog models, in digital models and in human inner ear. *Hear Res* 1990;44:209-216.
2. Suárez-Nieto C. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Otoemisiones acústicas. 2^a ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2007;1158-1164.
3. Rodríguez-Medrano C. Audiología clínica y electrodiagnóstico. 1^a ed. Página 161.
4. Flint PW. Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Diagnostic audiology. 5th ed. 2010. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010;1891.
5. Hernández-Herrera RJ. Parámetros de normalidad de las otoemisiones acústicas en neonatos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:63-67.
6. Suárez-Nieto C. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Ototoxicidad auditiva y vestibular. 2^a Ed. España Editorial Médica Panamericana, 2007;1645-1662.
7. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:343-348.
8. Tran Ba Huy P, Ferrary E. L'ototoxicité: données expérimentales et implications cliniques. En: Morgan A, Aran JM, Collet L, Daurman R y cols (eds). *Données actuelles sur la physiologie de l'oreille interne*. Paris: Arnette, 1990;175-205.
9. Bailey BJ. Head and Neck Surgery. Ototoxicity. 4th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2006.
10. Weatherly RA, et al. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:917-924.
11. Prevention and treatment of cancer-related infection. Practice Guidelines in Oncology v.2.2009 NCCN (National Comprehensive Cancer Network).