

T. 1298

BID. T 4898

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA DE VALÈNCIA



En el día de hoy se ha procedido a la lectura de la tesis titulada:

MONITORIZACION DE LA AUDICION CON OTOEMISIONES ACUSTICAS EN ENFERMOS
TRATADOS CON OTOTOXICOS

de D. MIGUEL H. ORTIS ALBORCH

que ha obtenido la calificación de *Sobresaliente cum laude*

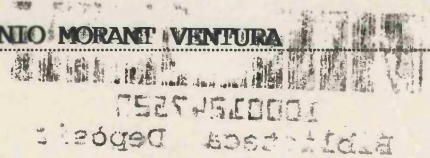
Firmado El Presidente del Tribunal, Dr. D. JAIME MARCO CLEMENTE

El Secretario, Dr. D. CONSTANTINO MORERA PEREZ

El Vocal Dr. D. JOAQUIN POCH BROTO

El Vocal Dr. D. AGUSTIN MARTINEZ IBARGÜEN

El Vocal Dr. D. ANTONIO MORANT VENTURA



Valencia 16 de Julio de 1999

El Secretario del Tribunal

El Vocal

El Vocal

El Presidente

El Vocal

Firma del Alumno

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

**“MONITORIZACIÓN DE LA AUDICIÓN
CON OTOEMISIONES ACÚSTICAS EN
ENFERMOS TRATADOS CON
OTOTÓXICOS”**

Memoria presentada por:
Miguel H. Orts Alborch
para aspirar al grado de
Doctor en Medicina

Valencia, Abril de 1999

UMI Number: U602952

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602952

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

1000

1000

1000

0.1247502
0.1247520

1000

1000

D. 1247502

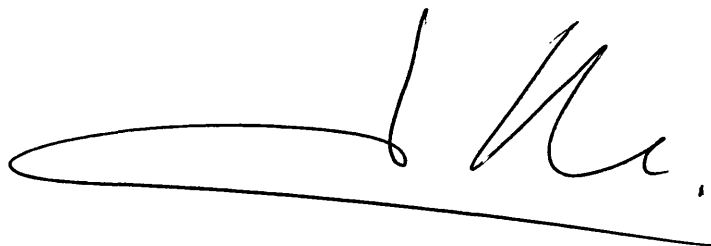
L. 1247520

D. **Jaime Marco Algarra**, Catedrático de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA:

Que D. **Miguel H. Orts Alborch**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección el trabajo experimental conducente a la elaboración de su Tesis Doctoral que presenta bajo el título de: **“Monitorización de la audición con Otoemisiones Acústicas en enfermos tratados con ototóxicos”**.

Y para que así conste, expido el presente en Valencia a 30 de Abril de mil novecientos noventa y nueve.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, sweeping horizontal stroke followed by a more complex, stylized set of letters.

Fdo: Prof. Jaime Marco Algarra

1937 - 1938 - 1939 - 1940 - 1941 - 1942 - 1943 - 1944 - 1945 - 1946 - 1947 - 1948 - 1949 - 1950 - 1951 - 1952 - 1953 - 1954 - 1955 - 1956 - 1957 - 1958 - 1959 - 1960 - 1961 - 1962 - 1963 - 1964 - 1965 - 1966 - 1967 - 1968 - 1969 - 1970 - 1971 - 1972 - 1973 - 1974 - 1975 - 1976 - 1977 - 1978 - 1979 - 1980 - 1981 - 1982 - 1983 - 1984 - 1985 - 1986 - 1987 - 1988 - 1989 - 1990 - 1991 - 1992 - 1993 - 1994 - 1995 - 1996 - 1997 - 1998 - 1999 - 2000 - 2001 - 2002 - 2003 - 2004 - 2005 - 2006 - 2007 - 2008 - 2009 - 2010 - 2011 - 2012 - 2013 - 2014 - 2015 - 2016 - 2017 - 2018 - 2019 - 2020 - 2021 - 2022 - 2023 - 2024 - 2025


R. 61444

TÍTULO

**“MONITORIZACIÓN DE LA AUDICIÓN CON
OTOEMISIONES ACÚSTICAS EN ENFERMOS
TRATADOS CON OTOTÓXICOS”**

AUTOR:

MIGUEL H. ORTS ALBORCEN
Hospital Clínico Universitario
Valencia

	UNIVERSITAT DE VALÈNCIA REGISTRE GENERAL ENTRADA
28 ABR. 1999	
N.º	53321
HORA	13:24
OFICINA AUXILIAR NÚM. 9	

DIRECTOR:

Prof. JAIME MARCO ALGARRA
Catedrático de ORL de la Facultad de Medicina
Universidad de Valencia

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Jaime Marco Algarra, Catedrático de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe de Servicio de ORL del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Le agradezco su dirección y la posibilidad de haber podido realizar este trabajo.

Al Dr. Antonio Morant Ventura, Médico Especialista en ORL del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, compañero y amigo de cuya gran experiencia en el tema me beneficié ampliamente.

A la Dra. Adelaida Contreras Castelló, Médico Especialista en ORL, por su trabajo y amistad que me sirvió de gran ayuda.

ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
1. ANATOMO-FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN	2
1.1. Anatomía del Órgano de Corti	2
1.2. Anatómo-fisiología de las Células Ciliadas	10
1.2.1. Células Ciliadas Internas	11
1.2.2. Células Ciliadas Externas	12
1.2.3. Inervación de las Células Ciliadas	17
1.3. Fisiología de la Cóclea	23
2. LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS	28
2.1. Introducción	28
2.2. Origen de las Otoemisiones Acústicas	29
2.3. Tipos de Otoemisiones Acústicas	31
3. LOS PRODUCTOS DE DISTORSIÓN ACÚSTICA	35
3.1. Introducción	35
3.2. Definición	37
3.3. Origen	42
3.4. Características generales	43
3.5. Relación entre DPOAE y Audiometría	45
3.6. Registro de DPOAE en Normooyentes	46

3.7. Aplicaciones Clínicas de los DPOAE	47
3.7.1. Hipoacusia Neurosensorial inducida por Ruido	48
3.7.2. Enfermedad de Ménière	49
3.7.3. Sordera Brusca	51
3.7.4. Neurinomas del Acústico	51
3.7.5. Productos de Distorsión en Neonatos	53
3.7.6. Evaluación Objetiva de la Audición	54
3.7.7. Monitorización de la Ototoxicidad por Fármacos	54
II. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA OTOTOXICIDAD	
MEDICAMENTOSA	56
1. INTRODUCCIÓN	57
2. OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS	59
2.1. Farmacocinética	60
2.2. Mecanismos Bioquímicos de Ototoxicidad	61
2.3. Alteraciones Histopatológicas	63
2.4. Incidencia Clínica	64
2.5. Factores de Riesgo	65
3. OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO	69
3.1. Farmacocinética	69
3.2. Mecanismos Bioquímicos de Ototoxicidad	70
3.3. Alteraciones Histopatológicas	72
3.4. Incidencia Clínica	73
3.5. Factores de Riesgo	75

III. MONITORIZACIÓN AUDIOLÓGICA DE LA OTOTOXICIDAD POR FÁRMACOS	78
1. AUDIOMETRÍA TONAL CONVENCIONAL	81
2. AUDIOMETRÍA DE ALTA FRECUENCIA	82
3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS	85
4. OTOEMISIONES ACÚSTICAS	88
4.1. Monitorización con TEOAE	90
4.2. Monitorización con DPOAE	93
IV. OBJETIVOS	95
V. MATERIAL Y MÉTODOS	97
1. MATERIAL	98
1.1. Población y Características de la Muestra	98
1.1.1. Grupo de la Tobramicina	99
1.1.2. Grupo del Cisplatino	101
1.2. Sistemas de Registro	103
1.3. Sistema de Registro de DPOAE	103
1.4. Tipos de Respuesta obtenida	107
2. MÉTODOS	109
2.1. Diseño del Estudio	109
2.2. Protocolo en la Recogida de Datos	110
2.2.1. Grupo de la Tobramicina	110
2.2.2. Grupo del Cisplatino	112

3. ESTUDIO ESTADÍSTICO	115
3.1. Estudio Estadístico Descriptivo	115
3.2. Estudio Estadístico Comparativo	115
VI. RESULTADOS	117
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	118
1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA	118
1.1. Umbrales de la Audiometría Tonal	119
1.2. Amplitudes de DPOAE 2f1-f2	121
1.3. Niveles de Ruido	123
1.4. Valor Neto	125
1.5. Número de DPOAE	127
2. GRUPO DEL CISPLATINO	130
2.1. Umbrales de la Audiometría Tonal	131
2.2. Amplitudes de DPOAE 2f1-f2	134
2.3. Niveles de Ruido	137
2.4. Valor Neto	140
2.5. Número de DPOAE	143
ESTADÍSTICA COMPARATIVA	146
1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA	146
1.1. Comparación de medias de los umbrales de la Audiometría Tonal	146

1.2. Comparación de medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2	147
1.3. Comparación de medias de los niveles de Ruido	151
1.4. Comparación de medias de amplitudes del Valor Neto	153
2. GRUPO DEL CISPLATINO	157
2.1. Comparación de medias de los umbrales de la Audiometría Tonal	157
2.4. Comparación de medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2	160
2.7. Comparación de medias de los niveles de Ruido	170
2.8. Comparación de medias de amplitudes del Valor Neto	173
3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS	181
3.1. Comparación entre el Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino	182
3.2. Comparación entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial Grupo Tobramicina	184
3.3. Comparación entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial Grupo Cisplatino	185
3.4. Comentarios de los resultados de la comparación entre grupos	186

VII. DISCUSIÓN	187
1. SISTEMA DE REGISTRO DE DPOAE	188
1.1. Equipo de Registro	188
1.2. Selección del Estímulo	189
1.3. Influencia del Ruido en la Amplitud de los DPOAE	192
2. MONITORIZACIÓN DE OTOTOXICIDAD CON OTOEMISIONES ACÚSTICAS: TEOAE Vs. DPOAE	194
3. ANÁLISIS DE RESULTADOS	199
3.1. Resultados de la Audiometría Tonal	202
3.2. Resultados del Número de DPOAE	207
3.3. Resultados de la Monitorización con DPOAE 2f1-f2	214
VIII. CONCLUSIONES	220
IX. BIBLIOGRAFÍA	224

ABREVIATURAS

ADC:	Convertidor Analógico-Digital
ATL:	Audiometría Tonal Liminar
CAE:	Conducto Auditivo Externo
CCE:	Células Ciliadas Externas
CCI:	Células Ciliadas Internas
CDDP:	Cisplatino
DPOAE:	Productos de Distorsión Acústica
GL:	Grados de libertad
HNS:	Hipoacusia Neurosensorial
I:	Intensidad del estímulo
Max:	Valor máximo
Min:	Valor mínimo
OEA:	Otoemisiones Acústicas
OEAP:	Otoemisiones Acústicas Provocadas
SNC:	Sistema Nervioso Central
TEOAE:	Otoemisiones Provocadas por Estímulos Transitorios
Var:	Varianza de la muestra

I. INTRODUCCIÓN

1. ANATOMO-FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

Los fundamentos clásicos de fisiología coclear han experimentado en los últimos años importantes cambios a partir de trabajos e investigaciones realizadas sobre la micro-anatomía del Órgano de Corti y sus células ciliadas. Ello ha supuesto una transformación en el conocimiento y mejor entendimiento de la fisiología auditiva.

1.1. ANATOMÍA DEL ÓRGANO DE CORTI

El Órgano de Corti alojado en el Canal Coclear del Laberinto Membranoso, constituye la estructura neurosensorial de la audición. Fue descrito por primera vez en 1851 por Corti. Está formado por la diferenciación del epitelio de la cóclea, que está conformado por células sensoriales y células de sostén, dispuestas a lo largo de la membrana basilar.

El Canal Coclear está lleno de endolinfa, posee una morfología triangular al corte y está delimitado por tres paredes:

- Pared superior o vestibular: es la **membrana de Reissner**.

Constituye el techo del canal coclear, separando la endolinfa del mismo, de la perilinfa de la rampa vestibular. Esta membrana está conformada por dos capas de células: por la cara endolinfática las células son de morfología poligonal, mientras que por la cara perilinfática las células son aplanadas mesoteliales.

- Pared externa: formada por el **ligamento espiral**, compuesto por células y fibras elástico - reticulares y por la **estria vascular**, constituida por tres tipos celulares: Células marginales que están en contacto con la endolinfa y que en la

actualidad se consideran como las encargadas de la secreción endolinfática; células intermedias y células basales con una red capilar entre ellas.

- Pared inferior o coclear: el suelo del Canal Coclear lo constituye la **membrana basilar**; sobre ella está el Órgano de Corti conteniendo las células sensoriales auditivas. Esta membrana está constituida por fibras de colágeno y elastina.

El Órgano de Corti está formado por dos vertientes, una externa y otra interna, determinadas por la existencia de dos filas de células de sostén, los **Pilares de Corti Internos y Externos**, que delimitan entre sí un espacio triangular denominado **Túnel de Corti** y que contiene la cortilinfá.

La estructura del Órgano de Corti (Figura 1) constituido por un epitelio muy diferenciado, es la siguiente:

- CÉLULAS DE SOSTÉN:

1. Células de los Pilares de Corti: son células de forma piramidal dispuestas en dos hileras y que se unen por sus vértices delimitando entre ellas el **Túnel de Corti** lleno de cortilinfá. Su núcleo se encuentra en el polo basal celular, que reposa sobre la membrana basilar, mientras que el citoplasma es rico en microtúbulos y filamentos de F-Actina (Tran Ba Huy, 1990). Los **pilares internos** son de mayor altura, y su cara superior constituye el espacio de la lámina reticular que separa las CCI de las CCE. El polo apical de los **pilares externos** se insinúa entre la primera hilera de las CCE, delimitandose entre ambos tipos celulares un espacio denominado **Espacio de Nuel**. Parece ser que el papel de la cortilinfá sería fundamentalmente de carácter metabólico, mientras que a la endolinfa del canal coclear se le atribuiría un papel eminentemente mecánico.

2. Células de Deiters: Dispuestas en tres filas externas para sostén de las CCE. Su forma es fusiforme, con un polo apical cupuliforme abierto hacia arriba para alojar el polo basal de las CCE. Por su vértice superior afilado forman parte de la membrana reticular. El papel de estas células es mecánico: Al tener suspendidas a las CCE, pueden vibrar y contribuir al fenómeno de amplificación mecánica propia de las CCE.

3. Células de sostén de las CCI: Están dispuestas en una sola hilera e internamente a las células de los pilares. Análogas a las Células de Deiters, pero sin la misma función. Sirven de envoltura para las CCI, pero sin actividad mecánica.

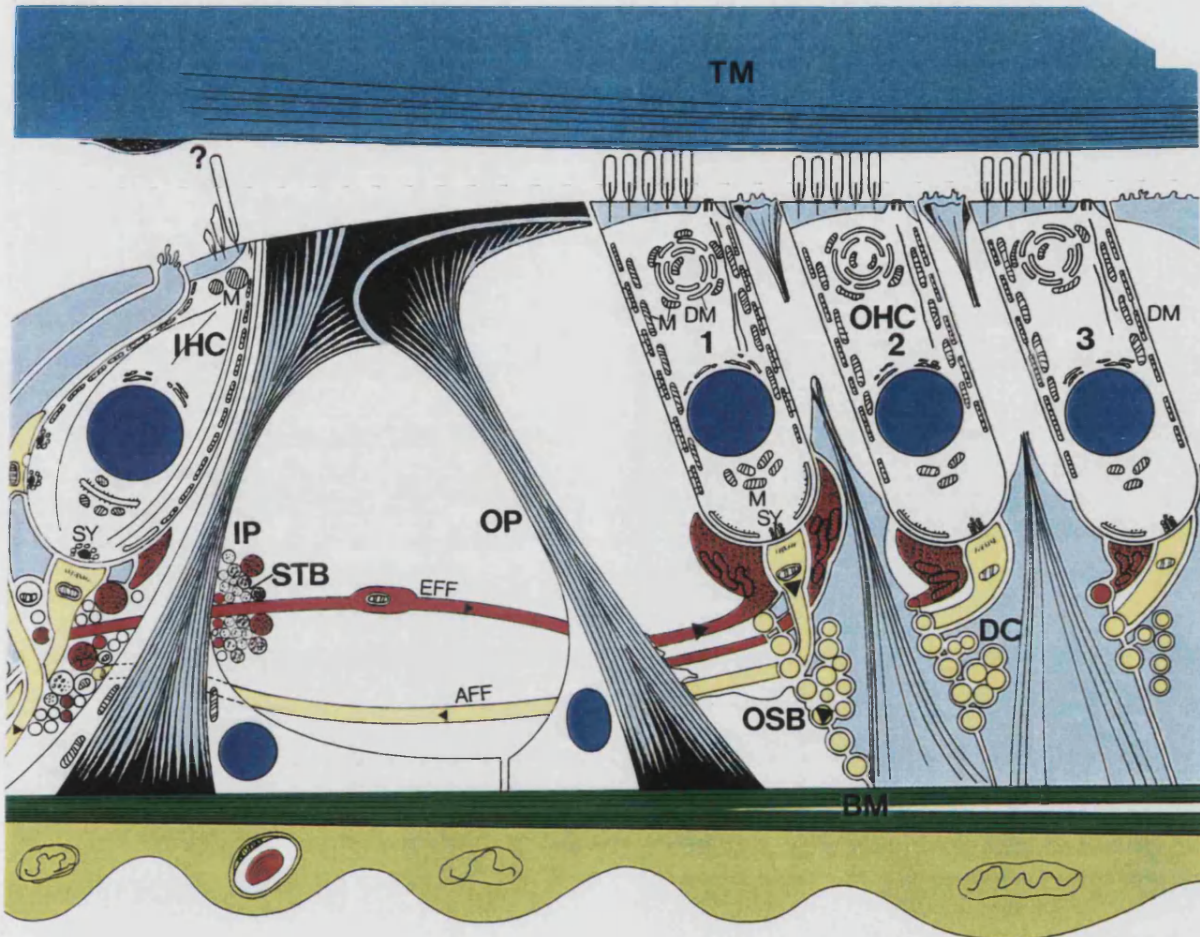


Figura 1: El Órgano de Corti.

BM: Membrana basilar. **IHC:** Células ciliadas internas. **OHC:** Células ciliadas externas.
IP: Pilar interno. **OP:** Pilar externo. **DC:** Células de Deiters. **AFF:** Fibras nerviosas aferentes.
EFF: Fibras nerviosas eferentes. **OSB:** Haces espirales externos. **TM:** Membrana tectoria.
DM: Membranas. **M:** Mitocondrias. **1,2,3:** Filas de células ciliadas externas.

Tomado de: Engström H. Engström B. En: El Oído. Notas sobre la estructura del oído humano. Vaerloese: Topholm & Westermann, 1988.

- CÉLULAS SENSORIALES:

1. Células ciliadas internas (CCI): Tienen forma de botella, con un cuello que termina en la superficie portadora de los cilios. En número de 3.500-4.000 y dispuestas en una sola hilera en la vertiente interna de los pilares de Corti. Son los verdaderos receptores sensoriales de la audición (Figura 2).

2. Células ciliadas externas (CCE): De morfología cilíndrica y altura variables de la base al ápex. Son más numerosas que las CCI, aproximadamente 20.000. Están dispuestas en tres o cuatro hileras paralelas y externas a los pilares. Cada célula posee entre 50 y 150 cilios colocados en forma de “W”, unidos entre sí por unos finos filamentos (Figura 3).

En la actualidad se considera que su función está ligada a los procesos activos de la mecánica coclear.

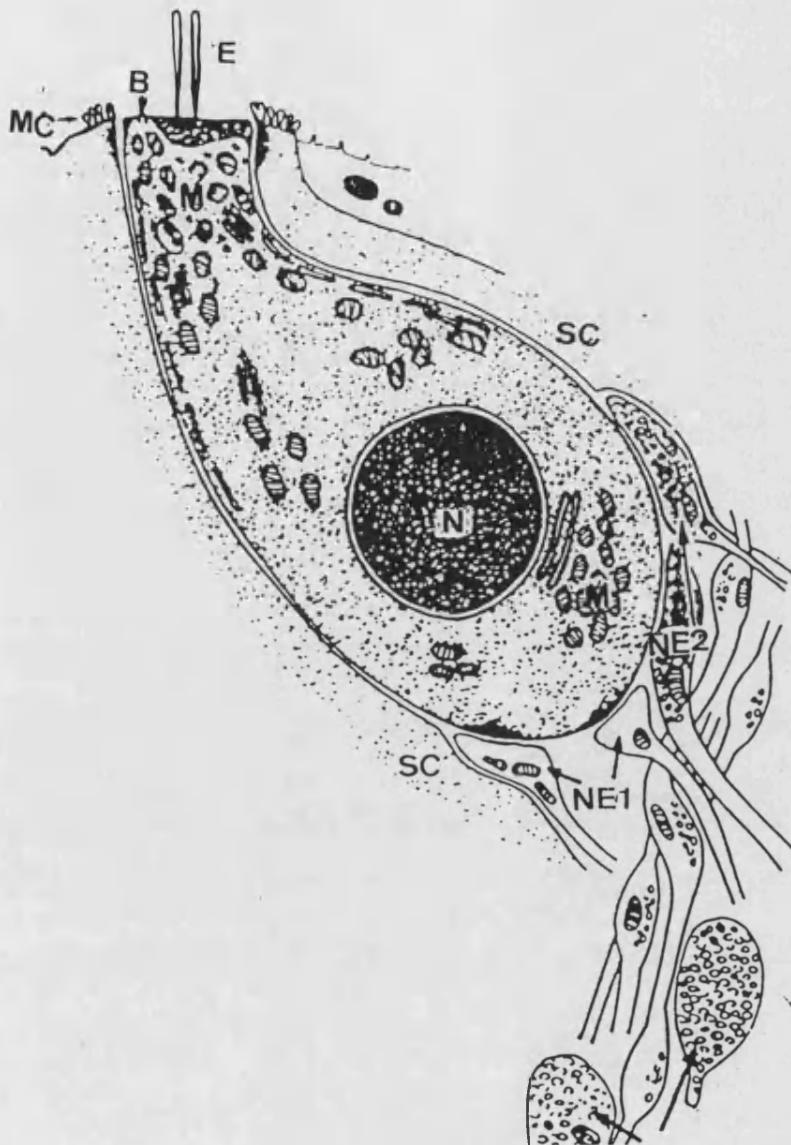


Figura 2: Célula ciliada interna

N: Núcleo. **E:** Estereocilios. **M:** Mitocondria. **MC:** Microcilios. **SC:** Soporte celular.
NE1: Terminales aferentes (nervio coclear). **NE2:** Terminales eferentes (haz olivococlear).
B: Placa basal de los estereocilios.

Tomado de: Engstrom H., Ades HW., Hawkins JE. En: Neff WD, ed. Contribution to sensory physiology. Vol 1. New York: Academic Press, 1965.

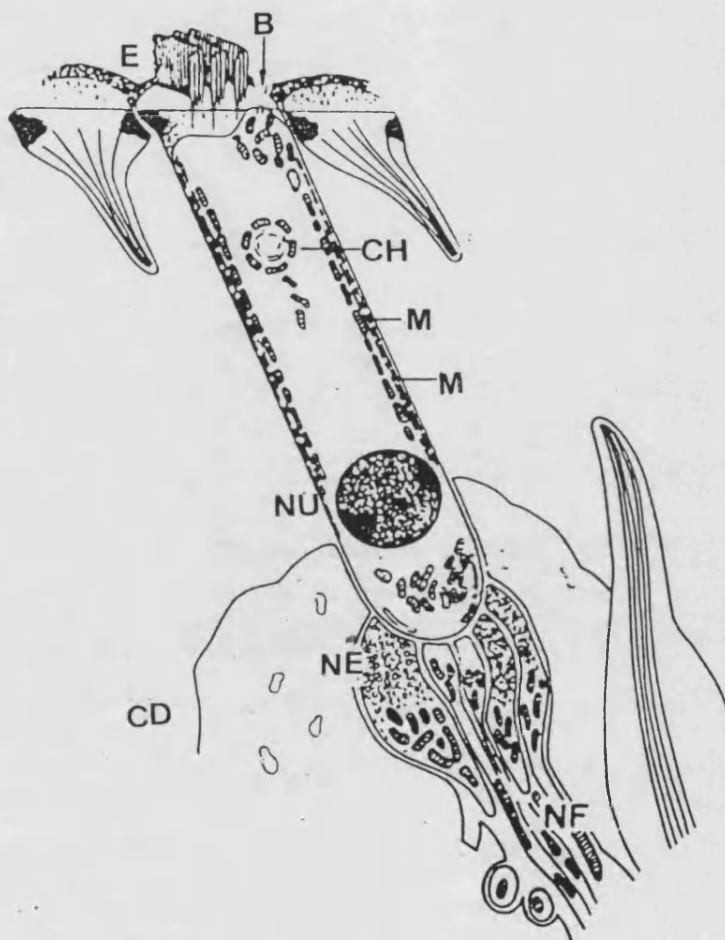


Figura 3: Célula ciliada externa

Nu: Núcleo. E: Estereocilios. M: Mitocondria. CD: Células de Deiters. B: Placa basal de los estereocilios. CH: Cuerpo de Hense

Tomado de: Engstrom H., Ades HW., Hawkins JE. En: Neff WD, ed. Contribution to sensory physiology. Vol 1. New York: Academic Press, 1965.

- OTRAS CÉLULAS DEL ÓRGANO DE CORTI:

1. Células de Hensen: situadas externamente con respecto a las de Deiters. Su borde apical es más ancho que el basal. Su altura decrece de dentro a fuera. Su citoplasma con gránulos lipídicos, les confieren un aspecto nacarado.

2. Células de Claudius: están situadas entre las células de Hensen y la eminencia espiral.

3. Células cúbicas del surco espiral interno y externo: en su polo apical se distinguen microvellosidades.

- OTRAS ESTRUCTURAS DEL ÓRGANO DE CORTI:

1. Membrana reticular: es una condensación glicoproteica formada por fibras colágenas y proteínas contráctiles. Reune los polos apicales de las células de Deiters, de los pilares y de las células ciliadas.

2. Membrana tectoria: tiene una estructura acelular, gelatinosa, conformada por material proteínico fibrilar. Se distinguen tres partes:

- Interna o límbica: sólidamente fijada hacia dentro en el polo superior de las células interdentes del limbo espiral.

- Media: recubre el Órgano de Corti. Compuesta por una red superior de fibras radiales, una media de colágeo y una inferior fibrosa.

- Externa o marginal: contiene filamentos de fibrina para la unión de su borde externo con la cara superior de las células de Hensen.

El papel de la membrana tectoria es importante en los mecanismos de transducción mecánico-eléctrica.

1.2. ANATOMOFISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS CILIADAS

Clásicamente se ha considerado que las Células Ciliadas del Órgano de Corti, constituían los receptores sensoriales fundamentales para la audición, siendo a partir de los trabajos de Von Békésy cuando se establece que sería el movimiento vibratorio de la membrana basilar, el elemento fundamental para la excitación de estas células (Békésy, 1960). Investigaciones más recientes han determinado un cambio en algunos conceptos clásicos de la fisiología coclear.

En los trabajos de Spoendlin (1966,1969,1972), se establecen claras diferencias entre las células ciliadas, detectando en ellas potenciales intracelulares, su capacidad contráctil, los mecanismos cocleares activos y su relación con las Otoemisiones Acústicas.

Actualmente se considera que las CCI son los verdaderos receptores sensoriales que aseguran la transducción mecano-bioeléctrica de las vibraciones sonoras. Las CCE no se consideran como verdaderos receptores, pero debido a sus propiedades mecánicas contráctiles son capaces de reaccionar ante un estímulo sonoro y amplificar la vibración de la membrana basilar, de lo que se derivan determinadas propiedades de las CCE, como son la sensibilidad y la discriminación fina de frecuencias.

Pasaremos ahora a analizar las diferencias morfológicas y funcionales de las células ciliadas y su cometido en la micromecánica coclear (Tabla II).

1.2.1. CÉLULAS CILIADAS INTERNAS (CCI)

Son las células que garantizan la transformación de un estímulo mecánico en impulso nervioso, el cual se hará consciente como sensación sonora en el SNC.

Están dispuestas en una sola hilera a lo largo del Órgano de Corti en un número aproximado entre 3000 y 4000, reposando en la cara medial de las células del pilar interno.

Son de morfología piriforme. Poseen un rico retículo endoplásmico y gran cantidad de mitocondrias, localizadas debajo del núcleo. En su polo apical se encuentra la **placa cuticular**, sobre la cual se disponen los **estereocilios**, alineados en 3 ó 4 hileras de talla decreciente desde la más externa a la más interna. Esta disposición en hileras adopta en conjunto una forma de “V” abierta hacia el modiollo, sobre todo en las células localizadas en el ápex.

La **placa cuticular** es una condensación glicoproteica en la que se encuentran proteínas contráctiles, como la actina, alfa-actina, miosina, tropomiosina, calibdina, ligadas a la motilidad de los estereocilios (Flock, 1983).

Los **Estereocilios** presentan un gradiente variable de longitud (Wright, 1984) y de rigidez ascendente desde la base al ápex. Hay establecidas dos tipos de uniones interciliares entre ellos (Pickles, 1984):

- Uniones laterales, dispuestas paralelamente a la placa cuticular, que permiten que un estímulo mecánico aplicado sobre un cilio, se transmita a los contiguos.

- Uniones interciliares desde el vértice de un estereocilio corto, a la porción lateral del cilio adyacente con mayor longitud. Estas uniones están

implicadas en la apertura de los canales iónicos ligados a los mecanismos de transducción.

En el polo basal de las CCI se establecen gran cantidad de sinapsis con las dendritas de las **neuronas tipo-I del Sistema Aferente**. En este complejo sináptico se pueden distinguir tres porciones (Nadol, 1983):

- La **porción presináptica**, en el polo basal celular, con gran cantidad de microvesículas.

- La **hendidura sináptica**, entre el polo basal y la dendrita de la neurona tipo - I.

- La **porción postsináptica**, constituida por la dendrita de la neurona tipo - I.

Cada CCI recibe inervación de 15-20 dendritas de las fibras tipo - I, adoptando un patrón de inervación de tipo divergente (Lieberman, 1988). Hoy en día, se considera al glutamato como posible neurotransmisor implicado en estas sinapsis (Eybalin y Pujol, 1983; Altschuller, 1986).

En las CCI se cumplen los postulados de todos los sistemas sensoriales por los que la transformación de un estímulo físico, en un potencial de acción nervioso, se realiza en cuatro etapas: transducción mecano-eléctrica; generación por la célula ciliada de un potencial de receptor; liberación de neurotransmisores y excitación de las fibras postsinápticas.

1.2.2. CÉLULAS CILIADAS EXTERNAS (CCE)

Las CCE del Órgano de Corti son consideradas en la actualidad como un elemento esencial en la fisiología de la audición, al desempeñar un papel de amplificación mecánica de la vibración de las estructuras cocleares, que se traduce en un aumento de la selectividad frecuencial.

Las CCE tienen una forma cilíndrica, alargada, con un gradiente de longitud que va aumentando desde la base al ápex.

Son más numerosas que las CCI: 20.000 aproximadamente. Están distribuidas en 3-5 hileras a lo largo del Túnel de Corti. Las CCE no se apoyan directamente en la membrana basilar, ya que su polo basal se encuentra anclado en las células de Deiters. Por su polo apical se encuentran unidas a la lámina reticular, por lo que se encuentran fijas por sus dos extremos, encontrándose libres lateralmente en relación con los espacios de Nuel, hecho relacionado con los fenómenos contráctiles que se producen en su interior.

La estructura molecular de las CCE, a partir de estudios con microscopía electrónica (Zenner, 1986), ponen de manifiesto que el núcleo está en posición basal, con mitocondrias interpuestas entre el mismo y el polo basal celular. El retículo endoplásmico se distribuye paralelo a la membrana lateral en forma de cisternas alargadas y unido a ella por pilares, aparentando varias capas de membrana con fenestraciones que comunican las cisternas entre sí.

Las cisternas del retículo endoplásmico son una reserva de Ca^{++} intracelular. La riqueza de mitocondrias sugiere que se producen fenómenos metabólicos con elevado gasto energético en forma de ATP. Tanto éste como el Ca^{++} , serán elementos fundamentales en la contracción de estas células.

En el polo basal se encuentra la cisterna subsináptica, que está enfrentada con las sinapsis que se establecen entre las CCE y las fibras del sistema eferente.

Otro elemento ultraestructural importante de estas células, son los **Estereocilios** del polo apical. Son ellos las únicas prolongaciones que están en contacto con la membrana tectórea.

Cuando un estímulo sonoro alcanza la cóclea, los movimientos de dicha membrana y las deflexiones conjuntas de los estereocilios, producirán unos

cambios en la polarización celular. Esta característica propia de las CCI, será compartida por las CCE, fundamentalmente a nivel del ápex. Será necesario un estímulo sonoro de gran intensidad, para que las CCE de la parte basal coclear, actúen como receptores sensoriales (Avan y Bonfils, 1991).

Los estereocilios de las CCE son evaginaciones apicales en número de 30-150 por célula (Nielsen y Slepecky, 1986). Se distribuyen en 6-7 hileras en forma de "W". Existe una progresión de longitud creciente de los estereocilios, desde la hilera más interna a la más externa y desde la base al ápex. Los estereocilios de las CCE en el ápex son 4 veces mayores (7,2 mili-micras) que los de la espira basal (2,5 mili-micras). En cuanto a la rigidez de los mismos, son más rígidos los de la base que los del ápex. Así pues los estereocilios de las CCE de la base coclear, son más cortos, más rígidos y están más sólidamente anclados en la membrana tectoria que los estereocilios apicales (Wright, 1984).

Las uniones interciliares de las CCE, son parecidos a las de las CCI; Horizontales y oblicuas desde el extremo apical de un cilio hasta la pared lateral de un cilio de mayor longitud situado en la pared adyacente.

Los nuevos conceptos de fisiología coclear consideran muy importante la propiedad fundamental de las CCE de poseer capacidad de producir energía mecánica a través de una contracción activa para amplificar la vibración de la membrana basilar. El descubrimiento de las Otoemisiones Acústicas (Kemp, 1979) pone de manifiesto esta característica.

Las proteínas contráctiles por excelencia son la actina y la miosina conocidas en las células musculares lisas.

El esqueleto proteico fundamental de los estereocilios de las CCE está constituido por la actina, aunque todavía no ha podido aislarse la miosina (Avan

y Bonfils, 1991). La placa cuticular sobre la que se implantan también está conformada por proteínas contráctiles. La capacidad de contracción de las CCE ha sido demostrada a partir de la aplicación de un estímulo eléctrico de corriente alterna (Brownell, 1990), existiendo dos **movimientos contráctiles en las CCE** (Tabla I): uno de contracción rápida y otro de contracción lenta.

Las **contracciones rápidas** están desencadenadas fundamentalmente por estímulos eléctricos, con constantes de tiempo del orden de 10-100 μ sg. La contracción se produce por la peculiar disposición de la membrana basolateral de las CCE, junto a las que se dispone el complejo de cisternas lameladas. Éstas, tras la aplicación de un estímulo eléctrico sufren un movimiento oscilatorio del cual se derivan fuerzas longitudinales que provocan una contracción o alargamiento del cuerpo celular de las CCE, mantenidas en su polo apical por la placa cuticular y en el polo basal por las células de Deiters.

Las **contracciones lentas**, son un fenómeno similar al que se produce en las células musculares, con una constante de tiempo lento de decenas de milisegundos hasta 1 segundo, asociado fundamentalmente a estímulos de tipo químico. Tras desencadenarse, se produce un acortamiento reversible de la longitud, que puede superar el 10 % de la altura del cuerpo celular en reposo. Este acortamiento se acompaña de un cambio en la inclinación de la placa cuticular en relación al eje celular, que provoca un cambio pasivo en la posición de anclaje de los estereocilios sobre ella. Estas contracciones lentas se han relacionado con la modulación ejercida por el sistema eferente medial sobre los mecanismos activos cocleares, fundamentalmente a través de la estrecha relación existente en el polo sináptico de las CCE, entre las cisternas lameladas allí existentes y las terminaciones sinápticas eferentes enfrentadas a ellas

CONTRACCION	LENTA	RÁPIDA
Estímulo desencadenante	Químico: K ⁺ , Ach	Eléctrico: C. alterna
Frecuencia (Hz)	30	30.000
Amplitud (μm)	7	1-2
Mecanismo	Actomiosina .F Osmótica	Electroósmosis
Fuente de Energía	Ca ⁺⁺ / ATP	V _{endolinf} - V _{intracelular}
Fragilidad	Sí	No

TABLA I. Tipos de movimientos contráctiles de las CCE

Estas son las hipótesis que pueden explicar la contracción de las CCE:

- La primera considera que la contracción se produciría por fenómenos electro-osmóticos.

- La segunda propone que los movimientos contráctiles se producirían por la transferencia de cargas transmembranarias debido a la disposición de las estructuras intracitoplasmáticas y a la existencia de proteínas cargadas eléctricamente en la membrana basolateral de las CCE.

La capacidad de contracción-elongación de las CCE, con una constante de tiempo muy rápida, se consideran la base de los **mecanismos cocleares activos** que intervienen en la audición ante pequeñas intensidades de estímulo, en la amplificación de la vibración de la membrana basilar y en los fenómenos de selectividad fina de frecuencias. Estas contracciones rápidas son consideradas también, como el origen de las **Otoemisiones Acústicas** (Brownell, 1990).

Es necesario determinar si además de tener capacidad contráctil, las CCE desempeñan algún papel como receptor sensorial, ya que un factor anatómico indiscutible, es que los estereocilios de algunas CCE, son las únicas estructuras que están ancladas en la membrana tectoria.

En los últimos años se han conseguido realizar registros fragmentarios de los potenciales intracelulares de las CCE (Dallos, 1985), determinándose que el potencial de reposo intracelular de estas células es mayor que el de las CCI, variando de -70 mv en el ápex a -53 mv en la base.

Cuando un estímulo sonoro alcanza la cóclea , los cilios de las CCE sufren deflexiones alternativas hacia el interior y el exterior en relación con el eje celular, provocando cambios de la polarización celular. Las CCE se comportan de modo distinto según su localización: en las espiras basales no generan ningún potencial de receptor continuo excepto ante intensidades sonoras muy elevadas; mientras que en el ápex, las CCI y las CCE presentan características de respuesta similares. De esto podemos concluir que las propiedades bioeléctricas de las CCE, las hacen poco aptas para una función normal como receptor sensorial, excepto en el ápex (Avan y Bonfils, 1991).

1.2.3. INERVACIÓN DE LAS CÉLULAS CILIADAS

La inervación entre los dos tipos de células ciliadas es diferente.

El ganglio espiral, cuerpo celular del nervio auditivo, manda axones al núcleo coclear del tronco cerebral, mientras que la dendrita se proyecta a través de la lámina espiral ósea. Estas prolongaciones celulípetas emergen por una serie de perforaciones, a nivel de las cuales, pierden su mielina. De las 50.000 neuronas que inervan la cóclea, el 90-95 % de las sinapsis se hacen directamente en las CCI. Estas neuronas son las llamadas Tipo I. La disposición divergente de

las CCI hace que cada una de ellas contacte con 15-20 neuronas Tipo I. Tan sólo el 5-10 % de estas 50.000 neuronas inervan a las CCE. Estas son las llamadas neuronas Tipo II. Cada neurona Tipo II se ramifica para inervar alrededor de 10 CCE. Los axones de estas neuronas emergen en el fondo de la foseta coclear, diseñando la criba espiroidea por dónde nace el nervio coclear. Esta **inervación Aferente** se encarga de transmitir el mensaje sonoro desde las células sensoriales hasta los núcleos cocleares de la región bulbo-protuberancial.

El patrón de **inervación Eferente** de la cóclea se origina en el complejo Olivar Superior Medial y Lateral, ipsi y contralateral, proyectándose hacia la cóclea alrededor de 1800 fibras eferentes. Estas vías ejercerán una modulación sobre las CCE, considerando que se crea un feed-back de retrocontrol de los receptores auditivos periféricos. Los axones del **Sistema Eferente Lateral** son fundamentalmente ipsilaterales (90 %), amielínicos y forman la mayor parte de las fibras que discurren a través del canal espiral de Corti para establecer sinapsis con las dendritas de las células Tipo I del sistema aferente en la proximidad de las CCI. Se trata de sinapsis axo-dendríticas. Cada una de estas células Tipo I establecerá entre 5-30 contactos sinápticos con las fibras eferentes. Los axones mielinizados del **Sistema Eferente Medial**, con fibras cruzadas en el 60-70 %, son las que estableceran sinápsis axo-somáticas con el polo basal de las CCE.

La naturaleza del neurotransmisor existente en las sinapsis entre las células ciliadas y sus terminaciones nerviosas es tema de debate. Algunos investigadores consideran que sería el glutamato el neurotransmisor a nivel de las CCI, al haberse identificado un ciclo glutamina-glutamato a este nivel (Eybalin y Pujol, 1983; Altschuller, 1986). En las CCE la mayoría de las sinapsis eferentes

utilizan la acetil-colina. No se descarta la presencia de otros neurotransmisores a este nivel, tipo gabérgicos.

Así pues, en las CCI predomina una inervación aferente a costa de las dendritas de las neuronas Tipo I, que hacen sinapsis en el polo basal celular. La inervación eferente de las mismas corre a cargo de los axones del Complejo Olivar Superior Lateral, fundamentalmente de las fibras ipsilaterales. Las sinápsis son axo-dendríticas. Cada axón establece sinapsis con más de una dendrita aferente.

En las CCE, predomina una inervación eferente, constituida por los axones del Complejo Olivar Superior Medial Contralateral. En las terminaciones axónicas se encuentran gran número de estructuras especializadas en la transmisión nerviosa, localizadas en el polo basal de las CCE. La inervación aferente de las CCE se realiza por las dendritas Tipo II, representando el 5-10 % de toda la inervación aferente coclear. Cada dendrita hace sinapsis con 5-28 CCE. Esta uniones están poco especializadas para la transmisión nerviosa, desconociéndose la naturaleza del neurotransmisor.

	CCI	CCE
Número	3.500	20.000
Forma	Botella	Cilíndrica
Estereocilios		
Número	Pocos	Muchos
Disposición	3-4 filas algo curvadas	6-7 filas en forma de V o W
Unión a M. Tectoria	Ligera / no conexión	Ligeramente inmerso
Ultraestructura		
Posición nuclear	Central	Basal
Orgánulos citoplasma	Dispersos	Adyacentes membrana nuclear
Presinapsis	Grandes	Pequeñas o ausentes
Contenido en glucógeno	Pobre	Alto
Relación con células estromales	Completamente rodeadas	Sólo en superficie y base
Inervación aferente		
Célula ganglionar	Tipo I	Tipo II
Nº células ganglionares	27.000	2.100
Proporción c. ciliadas/ células ganglionares	1.8 / 1	5.7 / 1
Inervación eferente		
Fuente	C. olivar lateral superior	C. Olivar medial superior
Blanco postsináptico	Dendritas aferentes	Base de células ciliadas

TABLA II. Diferencias entre CCI y CCE

Tomado de: Neely JG., Dennis JM., Lippe WR., Anatomy of the auditory end organ and neural pathways. Cummings CW. ed. Otolaryngology Head and Neck Surgery. St. Louis: CV Mosby, 1986: 2571.

En las CCI se produce la conversión de un estímulo mecánico que llega a través de los cilios, en un potencial de acción nervioso. Consta de 4 etapas:

- Transducción mecánico-eléctrica.
- Generación de un potencial de acción.
- Liberación del neurotransmisor.

- Excitación de las fibras postsinápticas (Uziel y Pujol, 1990). Estas uniones postsinápticas serían en las CCI con dendritas aferentes, y en las CCE con el axón eferente.

En reposo, las células ciliadas presentan una concentración intracelular elevada de K^+ y baja de Na^+ . Ésta se mantiene gracias a la acción de una bomba de $Na^+ K^+$ -ATPasa dependiente, que introduce iones de K^+ en la célula y extrae iones de Na^+ . Esta diferencia de concentraciones provoca un potencial de reposo que varía entre -70 mV en la CCE, -40 mV en la base de las CCI y -32 mV en el ápex de las mismas. Cuando se desplaza la membrana basilar, produce recorridos tangenciales entre la membrana tectoria y el Órgano de Corti. Las células ciliadas responden ante las deflexiones de los estereocilios causadas por este movimiento. Sin embargo sólo los cilios de las CCE se encuentran en contacto directo con la membrana tectoria, mientras los correspondientes a las CCI se desplazan debido al movimiento de la endolinfa provocado por la estimulación sonora. El desplazamiento de los estereocilios produce una apertura de los canales iónicos situados en la porción apical de los mismos, con masiva entrada de iones K^+ y Ca^{++} , provocando la despolarización celular. Cuando el potencial intracelular llega a -60 mV, se desencadena una salida de iones y por consiguiente una nueva repolarización.

Hasta aquí, las CCI han recibido un estímulo mecánico que induce una despolarización-repolarización de las mismas y por lo tanto la transformación de una señal mecánica en nerviosa. Esta actividad eléctrica generada, queda

demostrada a través de los registros de **potenciales de acción intracelulares**, que son:

- El **Potencial microfónico coclear**: Descrito por Weber y Bray en 1930. Son ondas de corriente alterna emitidas durante la estimulación, que reproducen las características de la onda estimulante. Se llaman microfónicos porque es posible reproducir a partir de ellos, el sonido que penetra en la cóclea del mismo modo que lo hace un micrófono.

- **Potencial de sumación**: Descubierta en 1950 por Davis. Es una corriente continua que desplaza el potencial de reposo en sentido negativo mientras dura el estímulo. La negatividad corresponde a la actividad despolarizadora de las células ciliadas tras la estimulación. El potencial de sumación se superpone al microfónico coclear produciendo una desviación de éste en sentido negativo. La emisión eléctrica final de la cóclea consiste en una mezcla del potencial microfónico coclear y del potencial de sumación que provoca la aparición de un potencial de acción a nivel de las fibras aferentes de la primera neurona de la vía auditiva.

- **Potencial endolinfático**: Éste no se genera en reposo tras la estimulación acústica. Su origen es la estría vascular. Detectado en la rampa media entre +80 a +100 mV, sería como la batería de la cóclea, dando la energía necesaria para el transporte iónico en el proceso de transducción.

- **Potencial de acción del nervio coclear**.

La actividad eléctrica generada, se continúa con la liberación de neurotransmisores, Acetil-colina en las CCE y Gaba en las CCI. El siguiente paso sería la actividad postsináptica, en las CCI con dendritas aferentes del nervio auditivo y en la base de las CCE con los axones del sistema eferente medial cruzado.

1.3. FISIOLÓGÍA DE LA CÓCLEA

El papel desempeñado por la cóclea en la percepción de los sonidos ha estado sometido a lo largo del tiempo a diversas teorías sobre su funcionamiento.

Desde que Von Békésy elaborara la “**teoría de la onda viajera**” (Békésy, 1960), se han establecido gran número de supuestos para intentar clarificar la fisiología coclear en lo que respecta a la discriminación y la selectividad frecuencial.

Según la teoría de Von Békésy, cuando las vibraciones sonoras alcanzan la cóclea, se crean variaciones de presión en la perilinfa de la rampa vestibular, que determinan la aparición de diferencias de presión entre la rampa timpánica y la rampa vestibular, originándose un movimiento oscilatorio de la membrana basilar que se propaga de la base al ápex, conocido como onda viajera.

La membrana basilar posee unas determinadas características anatómicas que hacen disminuir progresivamente su rigidez de la base al ápex. En función de la frecuencia del sonido que determina la onda viajera, habrá una variación del punto de máximo desplazamiento de la membrana basilar. Si se produce una estimulación por sonidos agudos, el punto de máximo desplazamiento se localizará en las espiras basales, mientras que si la estimulación es por sonidos graves, el punto se localizará más cerca del ápex. Según este modelo, la membrana basilar se comporta como un analizador mecánico de frecuencias, compuesta por un sistema de filtros repartidos tonotópicamente a lo largo de ella.

El inconveniente de esta teoría radica en que la onda vibratoria excita una porción coclear amplia, que no es concordante con la discriminación real. Para que la discriminación de frecuencias sea la del oído humano, la señal debe excitar una porción reducida de la cóclea, siendo la selectividad frecuencial de

la membrana basilar, inferior a la encontrada en las fibras del nervio auditivo. Esta discordancia fué explicada al considerar la existencia teórica de un segundo filtro intercalado entre la membrana basilar y el potencial de acción del nervio, que haría la respuesta más selectiva. Posteriormente, cuando se puso de manifiesto la gran selectividad frecuencial de la membrana basilar, fué cuando se cuestionó la existencia de este segundo filtro.

Con la idea de conseguir una mayor exactitud en la medición de los movimientos de la membrana basilar, especialmente cuando ésta es estimulada a intensidades bajas, se plantearon prácticas para evaluar la velocidad de desplazamiento de esta membrana cuando entra en vibración, como es la aplicación de la **Técnica de Mössbauer** (Russell y Selick, 1983), por la que se pone de manifiesto como la curva de iso-desplazamiento de la membrana basilar se superpone a la curva de sintonización de una fibra nerviosa, sacando la conclusión que se pueden detectar movimientos muy débiles de la membrana basilar, del orden de 0.1 nm, con velocidades de desplazamiento de 0.04 mm/seg. con intensidades < 70 dB SPL en todo el espectro de frecuencias, y de tan sólo 10 dB SPL para la frecuencia característica, lo que significa que la capacidad sintonizadora de la membrana basilar es análoga a la de las fibras nerviosas. Cuando las mediciones se realizaron con intensidades de estímulo > 90 dB SPL, o la cóclea estaba dañada, la selectividad frecuencial disminuía, semejando las experiencias de Békésy.

Al demostrarse pues la alta selectividad frecuencial de la membrana basilar, la cóclea es considerada como el órgano que realiza la codificación frecuencial, estando ésta basada en el principio de tonotopía, siendo la selectividad frecuencial encontrada en el nervio auditivo, tan sólo una consecuencia de la tonotopía coclear.

Así pues, la evidencia de la alta selectividad frecuencial de la membrana basilar, está en discordancia con las teorías de Békésy, sobre todo cuando los estímulos sonoros son < 70 dB SPL, mientras que sus postulados son válidos cuando la estimulación sea de intensidad elevada: > 90 dB SPL.

En los modelos cocleares expuestos hasta ahora, la membrana basilar se comporta de una forma pasiva ante cualquier estímulo. Llegado a este punto en la investigación de la fisiología coclear, se realizan hipótesis que introducen el concepto de que la cóclea, a partir de fenómenos activos, amplifica los movimientos de la membrana basilar (De Boer, 1990).

La existencia de estos procesos mecánicos activos que mejoran la selectividad frecuencial, están confirmados (Mountain, 1986; Ulfendahl, 1990), aunque no está completamente determinado el origen y la naturaleza exacta de estos procesos, aunque la mayoría de estudios implican a las CCE en la génesis de estos mecanismos (Brownell, 1990; Zenner, 1990), especialmente por su capacidad de contracción, que se considera suficiente para producir la energía mecánica capaz de amplificar los movimientos de la membrana basilar. El descubrimiento por Kemp en 1978, de las **Otoemisiones Acústicas**, confirmaría estos mecanismos, al considerarse las mismas un producto objetivo de la actividad contráctil de las CCE.

De esta manera se puede proponer un modelo de funcionamiento coclear, basado en los siguientes puntos (Avan y Bonfils, 1991):

- La sensibilidad y selectividad frecuencial de las fibras aferentes del nervio auditivo, viene determinada por la forma en que la membrana basilar entra en vibración.

- Son necesarios mecanismos cocleares generadores de energía mecánica, capaces de amplificar las vibraciones de la membrana basilar, para compensar el amortiguamiento mecánico por fricción viscosa con los líquidos laberínticos.

- La objetivación de estos mecanismos cocleares generadores de energía mecánica, se produce tras el descubrimiento de las Otoemisiones Acústicas.

- El papel que desempeñan los dos tipos de células ciliadas es diferente, pero complementario para el buen funcionamiento coclear: Las CCI actuarían de forma pasiva en los fenómenos de transducción mecano-bioeléctricos, mientras que las CCE desempeñarían una función fundamentalmente mecánica.

- El funcionamiento coclear se supone distinto, según la intensidad de estimulación.

- Ante un estímulo sonoro de intensidad elevada (> 70 dB SPL), la cóclea adopta un comportamiento similar al descrito por Békésy en los modelos pasivos, observándose una saturación de los mecanismos activos.

- Los estímulos sonoros de intensidad moderada-débil, hacen que se pongan en marcha mecanismos cocleares activos: El estímulo sonoro provoca una vibración de la membrana basilar, que se transmite a las células ciliadas, siendo especialmente importante la vibración de los estereocilios de las CCE anclados en la membrana tectoria. Las contracciones rápidas que se desencadenan en las CCE, amplifican el movimiento de la membrana basilar de forma selectiva en la frecuencia característica, es decir, sólo en aquellas células cuya frecuencia característica coincida con la frecuencia del estímulo sonoro. El registro de Otoemisiones Acústicas, es en este momento, reflejo de este mecanismo activo de las CCE y de cuya integridad se derivarán fenómenos tan importantes para la audición como son la discriminación fina de frecuencias o la audición ante débiles intensidades de estimulación. A su vez, en las CCI se desencadena la transducción mecánico-eléctrica, pero de una forma adecuada,

es decir, sólo en las células cuya frecuencia característica coincida con la frecuencia del estímulo.

En todos los casos, sea cual fuere la intensidad y la frecuencia de excitación, las CCI se comportarán como simples detectores pasivos de las vibraciones del Órgano de Corti, que serán transmitidas a las fibras aferentes, las cuales son esencialmente transductoras, mientras que las CCE pueden detectar vibraciones en el umbral de cero decibelios y amplificar estos sonidos (función mecánica). Esta frecuencia amplificada, estimulará las CCI, que son el transductor mecánico-sensorial que va a desencadenar la actividad en el nervio auditivo. También participan en el análisis frecuencial coclear, en tanto que la amplificación será en aquel punto donde la frecuencia característica coincida con la frecuencia del estímulo sonoro desencadenante (Avan y Bonfils, 1991). En las frecuencias de excitación diferentes de las frecuencias características, se producirán sólo los mecanismos pasivos de la membrana basilar.

La organización de las vías nerviosas auditivas en dos sistemas (aferente y eferente), y la forma de distribución de las sinapsis de cada uno de ellos, han venido a ampliar la existencia de esta dualidad funcional.

Es conocida la acción moduladora del sistema eferente medial sobre las CCE, quedando por determinar plenamente, el control del SNC sobre la percepción de los sonidos y sobre la fisiología coclear. Los trabajos más recientes en audiología están dirigidos a determinar la influencia ejercida por el SNC sobre el funcionamiento de la cóclea, con el fin de relacionar los conceptos psicoacústicos desarrollados para interpretar el fenómeno de percepción de una sensación sonora, con los fenómenos fisiológicos que realmente acontecen.

2. LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS (OEA)

2.1. INTRODUCCIÓN

La cóclea, además de recibir y analizar los sonidos, es capaz de producir energía acústica de forma activa. Esta evidencia fué demostrada por Kemp en 1978 (Kemp, 1978, 1979). Esta facultad coclear ya fue adelantada por Gold en 1948, que determinó que para alcanzar el nivel de discriminación subjetivo que posee el oído humano, es necesario un elevado valor de resonancia de la membrana basilar, para lo cual sería necesario que existiera algún proceso activo que anulara la amortiguación de esta membrana por los líquidos cocleares, con producción de emisiones sonoras por parte de la cóclea como consecuencia de algún producto lateral de este proceso (Gold, 1948).

Kemp comprobó la existencia de estas emisiones en humanos, tras estimular la cóclea con un estímulo tipo click, registrándolas con un micrófono colocado en el CAE tras un periodo de latencia entre 5-15 msg. En estudios posteriores se confirmó la existencia de este fenómeno en animales de experimentación (Kim, 1980; Wilson, 1980).

Gran cantidad de investigaciones han confirmado que las Otoemisiones Acústicas tienen su origen en las CCE, relacionándose su existencia con una audición normal, y expresando un buen funcionamiento de los mecanismos cocleares activos, que son elementos fundamentales en la audición de sonidos de escasa intensidad.

La existencia de Otoemisiones Acústicas, ha sido aceptada por la comunidad científica internacional, siendo definidas como la fracción de sonido generada por la actividad fisiológica de la cóclea que puede ser registrada en el CAE (Kemp, Ryan y Bray, 1990).

La importancia de este descubrimiento radica en que con las Otoemisiones Acústicas disponemos de un método de evaluación objetivo del feed-back de la mecánica coclear, por el que las CCE y las fibras del sistema eferente son responsables de las curvas de sintonía y de discriminación frecuencial asociadas a la audición normal (Lonsbury-Martin, 1990). El oído sano emplea las contracciones activas de las CCE para aumentar la sensibilidad a un sonido, generándose en este proceso una energía sonora retrógrada que se transmite hacia el oído externo en forma de Otoemisiones Acústicas.

En la actualidad se dispone de sistemas de registro que permiten realizar estas exploraciones en la clínica audiológica de forma rápida, analizando y comparando resultados, permitiendo a los distintos grupos de investigación desarrollar las aplicaciones clínicas de las OEA.

2.2. ORIGEN DE LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS

En sus trabajos iniciales Kemp estableció el posible origen coclear de las OEA, al definir éstas como la energía acústica generada, tras aplicar un estímulo sonoro, por la motilidad activa producida en las CCE (Kemp, 1978).

Tras los conocimientos adquiridos en los últimos años en el campo de la fisiología coclear, sobre todo los derivados de la comprensión de los mecanismos cocleares activos, una serie de hallazgos hablan a favor de las CCE como el **origen** de las OEA:

- Se han registrado OEA procedentes de cultivos de CCE en cavidades, tras estimulaciones con sonidos (Edmond y Ross, 1986).
- En animales de experimentación, la presencia o ausencia de OEA está en función de la existencia de CCE. (Schrott, 1991; Uziel, 1991).

- Las OEA adoptan un comportamiento no lineal similar al que presentan las contracciones de las CCE “in vivo” (Brownell, 1990).

- La administración de fármacos ototóxicos, que lesionan selectivamente las CCE, provocan la desaparición de las OEA (Laurell, 1989; Mc Alpine, 1990).

- Las CCE establecen la mayoría de sus contactos sinápticos con las fibras del sistema eferente medial. Se ha comprobado la existencia de un efecto modulador de la mecánica coclear tras la activación de este sistema eferente, que puede ser objetivado a través de las variaciones que se producen en la amplitud de las OEA tras la estimulación acústica contralateral (Collet, 1990).

Como resultado de estas experiencias, se considera que las OEA tienen su origen en la actividad contráctil de las CCE, expresando su existencia la integridad de la función mecánica de la membrana basilar y las CCE, quedando por determinar el mecanismo íntimo de origen de esta energía acústica.

Las Otoemisiones Acústicas serían un reflejo de la existencia de los mecanismos cocleares activos derivados de la contracción de las CCE, que amplifican la vibración de la membrana basilar y modulan la excitación de las CCI, siendo el resultado de este fenómeno la propiedad de la discriminación frecuencial fina que posee la cóclea humana: Audición de sonidos de intensidad débil y selectividad frecuencial.

En esta contracción activa de las CCE se originarían las Otoemisiones Acústicas en forma de una onda sonora que se propagaría a lo largo de la membrana basilar en sentido inverso a la onda viajera de Békésy, y posteriormente a través de la cadena de osicular y la membrana timpánica hasta alcanzar el CAE, dónde pueden ser registradas (Uziel, 1991).

Las características dinámicas de las Otoemisiones Acústicas indican que éstas tienen su origen en un sistema no lineal, ya que la progresión de la respuesta a medida que se incrementa la intensidad del estímulo, no sigue un crecimiento lineal, alcanzándose una saturación de respuesta a partir de una determinada intensidad (Kemp, 1978).

En humanos las Otoemisiones Acústicas están presentes en el 96-100 % de sujetos normooyentes (Martin, Probst y Lonsbury-Martin, 1990).

2.3. TIPOS DE OTOEMISIONES ACÚSTICAS

Podemos clasificar las Otoemisiones Acústicas según el tipo de estímulo empleado para evocar su aparición, en:

- **Otoemisiones Acústicas Espontáneas (SOAE):** Son aquellas que están presentes, virtual y continuamente, en ausencia de estimulación acústica externa. No se considera que tengan especial utilidad clínica. Aparecen en personas jóvenes, normooyentes y sólo en un 40-50 % de los casos, aunque este porcentaje varía según autores.

- **Otoemisiones Acústicas Provocadas (OEAP):** Son las generadas tras la aplicación de un determinado estímulo:

- . **Otoemisiones Acústicas Provocadas por estímulos transitorios (TEOAE):** Provocadas por un estímulo breve, tal como un click o tono "Burst".
- . **Otoemisiones Acústicas Provocadas por estímulo frecuencial (SFOAE):** Provocadas por un tono puro, continuo y de bajo nivel. Tienen poco interés clínico al necesitar de una instrumentación elaborada para poder separar las SFOAE de

retorno que está continuamente presente, del tono estimulador que es mucho mayor.

. Productos de Distorsión Acústica (DPOAE):

Provocados cuando se estimula la cóclea con dos tonos puros de distinta frecuencia (f_1 y f_2), que se presentan simultáneamente. Como consecuencia de la no linealidad coclear, se genera un tercer tono con una frecuencia resultante de la aplicación de la función matemática $2f_1-f_2$.

Tres características diferencian los **Productos de Distorsión Acústica** del resto de Otoemisiones:

- Corta latencia con respecto a la aplicación de los tonos primarios que desencadenan su aparición.
- Posibilidad de estudiar un amplio rango frecuencial con una adecuada selección de los tonos primarios de estimulación.
- Se pueden registrar en oídos con hipoacusias de hasta 45-55 dB HL.

De todos los tipos de OEA descritas, las que mayor aplicación tienen en Audiología son las **TEOAE** y **DPOAE**. Ambas tienen unas **características comunes**:

- Son tests objetivos rápidos y no invasivos. Fáciles de medir.
- Alta rentabilidad test/retest.
- Generadas en las CCE.
- Elevada sensibilidad ante injurias cocleares.
- Presentes en oídos normales con una incidencia similar: 96-100 %.
- Ausentes o reducidas en oídos patológicos.
- Existen instrumentos comerciales disponibles para su medición.

Las **características** que las **diferencian** son las siguientes:

- Los DPOAE tienen una latencia más corta que las TEOAE.
 - Esto supone que teniendo un origen común en las CCE, las TEOAE se originarían en la membrana basolateral y los DPOAE en los estereocilios.
 - Las TEOAE están ausentes cuando los umbrales de la ATL son iguales o superiores a 30 dB HL. (Lonsbury-Martin, 1993)
 - Los DPOAE están ausentes cuando los umbrales de la ATL son iguales o superiores a 45-55 dB HL.
 - Las TEOAE evalúan las frecuencias medias: 1-2 kHz.
 - Los DPOAE permiten estudiar un rango frecuencial mayor: 0.5-8 kHz.
 - Mayor selectividad frecuencial de los DPOAE que las TEOAE.
- Las TEOAE son mejor método que DPOAE en el screening neonatal de la audición: Para muchos autores (Sequí, 1992; Marco, 1992) el registro con TEOAE es en la actualidad el primer método de despistaje inicial de las hipoacusias en el recién nacido, siendo complementario del registro con Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC) (1992; Sequí, 1993).
- El registro de DPOAE en el recién nacido, no es considerado por algunos autores como método ideal de screening neonatal de la audición, debido a la dificultad para obtener registros válidos de Productos de Distorsión $2f_1-f_2$ en frecuencias graves, dado el elevado nivel de ruido en dichas frecuencias, por los movimientos y ruidos biológicos del niño, y por la gran cantidad de respuestas a tener en cuenta para valorar el estado global de la audición, que hace que sea difícil establecer un patrón típico de respuesta que nos permita

considerar que todo niño que no lo alcance, presente sospecha de hipoacusia. (Bonfils, 1991, 1993).

- No obstante, el registro de DPOAE en el recién nacido puede ser una técnica útil como método de monitorización objetivo de la audición en neonatos expuestos a situaciones que alteren el funcionamiento coclear. (Morant, 1996).

3. LOS PRODUCTOS DE DISTORSIÓN ACÚSTICA (DPOAE)

3.1. INTRODUCCIÓN

Algunos sistemas físicos, cuando se excitan por ondas sinusoidales de características determinadas, presentan un comportamiento no lineal por el que distorsionan la señal acústica de entrada creando frecuencias adicionales, presentando la cóclea una pauta de comportamiento de este tipo, siendo conocido que el oído humano es capaz de percibir tonos que no están presentes en el estímulo acústico, cuando éste está constituido por dos o más frecuencias.

Las frecuencias de algunos de estos tonos que se perciben pueden ser definidas matemáticamente en función de las frecuencias de los tonos que provocan su percepción, y están originadas por interacciones no lineales o distorsiones entre los componentes del tono complejo. Estos reciben el nombre de combinación de tonos o **Productos de Distorsión**.

Cuando un estímulo acústico está constituido por dos tonos de frecuencias conocidas f_1 y f_2 ($f_2 > f_1$), el oído posee capacidad para percibir como sensación sonora una gran cantidad de combinaciones de tonos de distinta frecuencia:

- Combinación de tonos de 2º orden:
 - Diferencia de tonos: $f_2 - f_1$
 - Sumación de tonos: $f_2 + f_1$
- Combinación de tonos de 3º orden:
 - $2f_1 + f_2$
 - $2f_1 - f_2$
 - $2f_2 + f_1$; $2f_2 - f_1$

De todas ellas la combinación **2f1-f2** es la predominante, la de mayor amplitud y la de registro más fácil. Por ser de tercer orden es conocida como **diferencia cúbica de los tonos**.

Estas distorsiones o combinaciones, inicialmente se consideraba que estaban originadas por la incapacidad del sistema mecánico del oído medio para transmitir las ondas acústicas de una manera adecuada.

Estudios realizados posteriormente (Békéssy, 1960) evidencian que el oído medio tan sólo genera distorsiones cuando se produce la saturación de la conducción mecánica ante estímulos de intensidad elevada. La confirmación mediante investigaciones psicoacústicas de la capacidad de percepción de combinación de tonos audibles con estímulos de baja intensidad, orienta hacia un posible origen coclear de este fenómeno.

La percepción de una combinación de tonos, constituye una manifestación de la no linealidad coclear y puede desempeñar un importante papel en la percepción de sonidos complejos.

Estudios neurofisiológicos realizados en animales de experimentación, basados en registros de histogramas de respuesta de fibras nerviosas auditivas y en registros de microfónicos cocleares, han confirmado la existencia de los Productos de Distorsión, guardando similitud sus valores y comportamiento, con las combinaciones de tonos determinadas psicoacústicamente.

Un estímulo multifrecuencial es capaz de originar en las localizaciones cocleares de los tonos primarios, microfónicos cocleares que contienen incrementos significativos de energía en la frecuencia 2f1-f2. De la misma manera, en registros de histogramas de respuesta de fibras del nervio auditivo, se comprueba que un estímulo de las mismas características, crea patrones de respuesta acopladas en fase 2f1-f2.

Otras experiencias en la misma línea de investigación, comprueban como una combinación de tonos desaparece en el microfónico coclear y en las respuestas del nervio auditivo, cuando se produce una anoxia coclear, o se lesiona con fármacos ototóxicos, estados que coinciden con una pérdida de la no linealidad coclear.

Progresivamente se encuentran evidencias de que los DPOAE 2f1-f2 están generados en la membrana basilar, estando esta propiedad distribuida a lo largo de la misma (Kim, 1980). Danllos en 1977 había comprobado que en cócleas en las que habían desaparecido las CCE, no se generaban Productos de Distorsión 2f1-f2.

Un nuevo método de registro de Productos de Distorsión se desarrolla cuando se comprueba que Productos de Distorsión 2f1-f2 y 2f2-f1 pueden ser registrados como un sonido físico en el CAE de animales de experimentación y en humanos, a los que se les ha acoplado un micrófono (Kemp, 1979).

Este descubrimiento abre nuevos horizontes de investigación en el campo de conocimiento de este fenómeno, considerando los Productos de Distorsión como una Otoemisión Acústica originada en la cóclea y que pueden ser registrados en el CAE de humanos como reflejo de la no linealidad coclear.

3.2. DEFINICIÓN

Hoy en día se considera que los Productos de Distorsión (DPOAE) representan la energía acústica recogida en el CAE, resultante de la incapacidad de la membrana basilar para responder a dos estímulos presentados simultáneamente. Al estar esta propiedad repartida a lo largo de toda la membrana basilar, se pueden generar DPOAE de cualquier frecuencia mediante una adecuada selección de los tonos primarios de estimulación (Kemp, 1979).

Cuando se presentan a la cóclea simultáneamente dos tonos puros de frecuencia conocida y distinta, f_1 y f_2 ($f_2 > f_1$), por los mecanismos activos ligados a la capacidad contráctil, se generan nuevos tonos o DPOAE, de los cuales el predominante es aquel que posee una frecuencia definida por la fórmula $2f_1 - f_2$. Están considerados como un reflejo de la capacidad que posee la cóclea de establecer una relación no lineal entre las intensidades y características frecuenciales del estímulo y la respuesta.

Los DPOAE se han relacionado de forma directa con la energía que se escapa por interacciones no lineales que producen dos ondas viajeras de frecuencias específicas entre las respectivas localizaciones de la partición coclear; por ello los DPOAE pueden utilizarse para examinar cualquier región de la cóclea, aportándonos información con especificidad frecuencial de la función coclear (Figura 4).

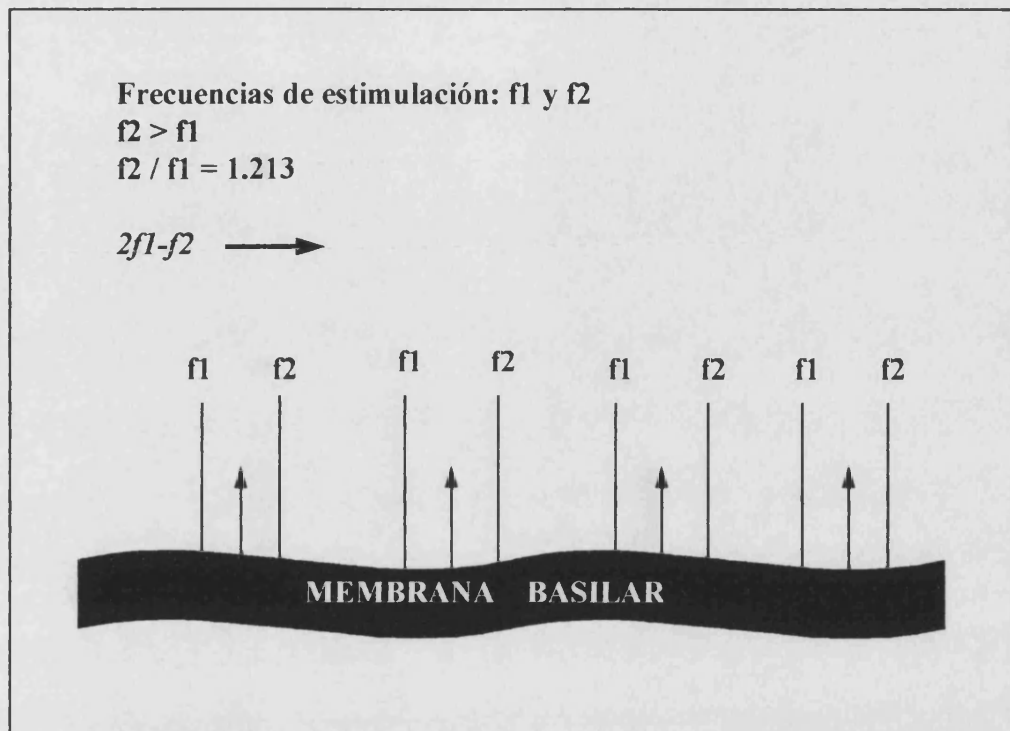


Figura 4: Representación gráfica de la generación de los distintos DPOAE $2f_1 - f_2$ en diferentes regiones de la cóclea, según las frecuencias de estímulo aplicadas

La generación del Producto de Distorsión $2f_1-f_2$, ocurre primariamente en algún lugar de la cóclea situado entre las zonas de estimulación de los tonos primarios f_1 y f_2 , y próximo a su media geométrica.

Por tanto, siempre que se relacionen las características de un Producto de Distorsión $2f_1-f_2$ con el funcionalismo de una determinada región coclear, debemos tener en cuenta que nos estaremos refiriendo al locus dónde se codifica un tono puro de frecuencia $f_1+f_2 / 2$ (media geométrica de las regiones de estimulación de los tonos puros primarios). La especificidad de la media geométrica frecuencial examinada de esta manera, es equivalente a las frecuencias audiométricas de 0.5, 1, 2, 4, 6 y 8 kHz (Lonsbury-Martin, et al. 1993) (Figura 5).

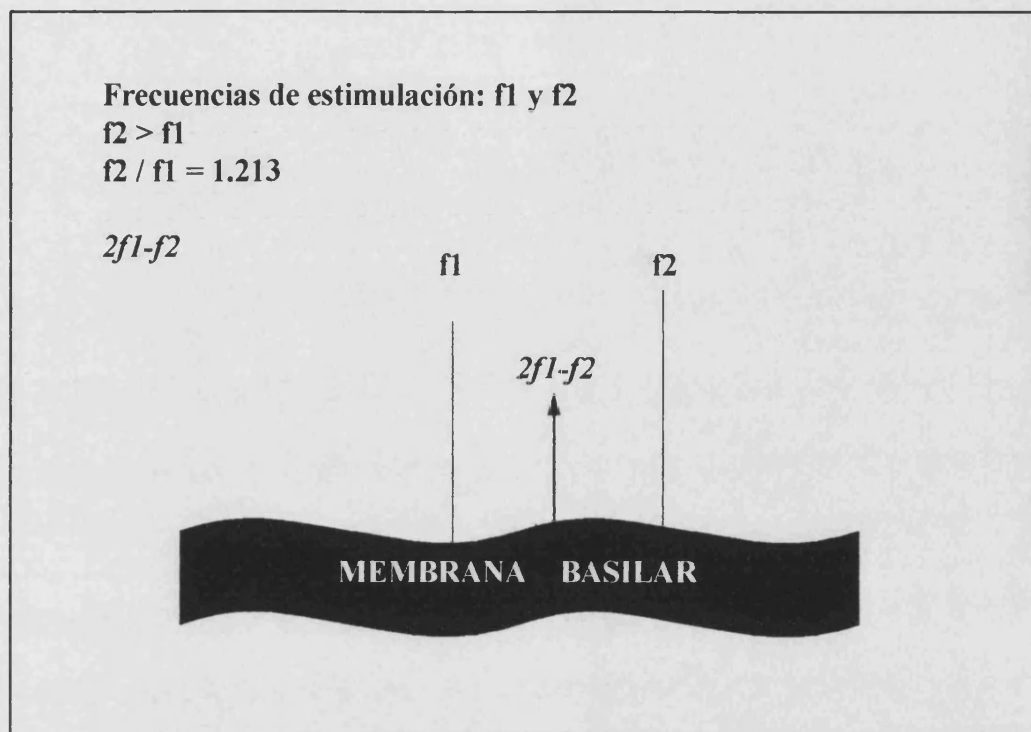


Figura 5: Representación gráfica de la generación de DPOAE $2f_1 - f_2$ en un locus próximo a la media geométrica de las regiones de estimulación

El estímulo usado más frecuentemente para obtener la emisión frecuencial $2f_1-f_2$, guarda una relación entre los primarios de 1.213 ($f_2/f_1=1.213$), (Brown & Kemp, 1984; Martin, Probst, Scheinin, Coats, & Lonsbury-Martin, 1987). Otros autores (Rasmusen, et al., 1993), fijan la relación $f_2/f_1=1.23$.

Si bien la relación entre los tonos primarios ($f_2/f_1=1.213$) está considerada como la óptima para lograr un mejor Producto de Distorsión $2f_1-f_2$ en personas normooyentes, puede cuestionarse si esta correlación de los primarios puede aportar una mejor sensibilidad para identificar lesiones o daños cocleares. De la misma manera se sigue estudiando sobre cuales son las intensidades de estimulación más apropiadas para evaluar la función coclear.

3.3. ORIGEN

El origen y mecanismo de producción de los DPOAE siguen siendo motivo de estudio en la actualidad, aunque se cree que los mismos están relacionados con las características, e integridad estructural de los estereocilios de las CCE (Lonsbury-Martin, 1993).

Las diferencias de latencias de aparición de los distintos tipos de Otoemisiones Acústicas, pueden estar basadas en un distinto origen de producción de las mismas a nivel de las CCE: Las Otoemisiones Provocadas por Clicks y Tono “Burst” se originarían en la membrana basolateral de las CCE, mientras que los DPOAE lo harían en los estereocilios.

3.4. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los DPOAE tienen estas características fundamentales (Kemp,1986; Martin y Lonsbury-Martin, 1987; Roede, 1993):

- Son un tipo de OEA provocada por estímulos continuos.
- Origen preneural: generados en los estereocilios de las CCE.
- Presentan corta latencia con respecto a la aplicación de los tonos primarios de estímulo que provocan su aparición, si los comparamos con otro tipo de Otoemisiones.
- Originados en la cóclea como respuesta a dos estímulos simultáneos que denominamos tonos puros o primarios: f_1 y f_2 .
- Para provocar su aparición se emplea un estímulo continuo constituido por los tonos primarios f_1 y f_2 de distinta frecuencia ($f_2 > f_1$).
- El DPOAE definido por la fórmula $2f_1 - f_2$ es el de mayor amplitud, el predominante y el de registro más fácil.
- La relación f_2/f_1 óptima para generar DPOAE $2f_1 - f_2$ de máxima amplitud, es 1.213.
- El DPOAE $2f_1 - f_2$ está generado en algún lugar de la coclea situado entre f_1 y f_2 y próximo a su media geométrica.
- Podemos obtener DPOAE de un amplio rango frecuencial: 0.5-8 kHz.
- Tienen gran especificidad y selectividad frecuencial: Se pueden testar diferentes áreas de la partición coclear, variando adecuadamente la frecuencia de los tonos primarios.
- Alta rentabilidad test/retest: la variación de la amplitud de los DPOAE no está influenciada por el tiempo entre medida de registros. Los niveles de otoemisión son relativamente estables a través del tiempo en un mismo sujeto.

- Están presentes en casi todos los oídos con audición normal, y reducidos o ausentes en oídos con audición alterada.

- En aproximadamente 1/3 de oídos de sujetos normooyentes, no se registran DPOAE en alguna frecuencia.

- La amplitud de los DPOAE viene determinada en dB SPL (al ser registrados como energía sonora), y está condicionada por los diferentes estímulos.

- Los DPOAE pueden registrarse en hipoacusias que provocan la desaparición de las TEOAE.

- Se pueden medir en hipoacusias neurosensoriales con umbrales de hasta 45-55 dB HL. Las TEOAE tan sólo se registran hasta umbrales de 30 dB HL.

- Si la Audiometría Tonal presenta umbrales > 55 dB HL, se produce una importante disminución de la incidencia de registros de DPOAE.

- El amplio rango dinámico de los DPOAE en el crecimiento de la amplitud de respuesta en función de la intensidad de estímulo, permite una evaluación completa de la función coclear, en intensidades de estimulación umbral y supraumbral.

- El registro de DPOAE un test audiológico objetivo, no invasivo, rápido y de registro fácil.

Todas las características citadas, hacen que los DPOAE, sean un test ideal para la monitorización objetiva de la audición, teniendo por tanto gran interés clínico.

3.5. RELACIÓN ENTRE DPOAE Y AUDIOMETRÍA

Diversos autores (Avan & Bonfils, 1993; Kim, 1996) se plantean el valor predictivo de los DPOAE, como método audiométrico objetivo y su relación con la audiometría convencional.

Estos investigadores en sus trabajos de registro con DPOAE en sujetos normooyentes y en pacientes con hipoacusia neurosensorial, hacen coincidir aproximadamente la media geométrica de las dos frecuencias primarias de estímulo ($f_1 + f_2 / 2$), con la frecuencia estándar de la audiometría tonal liminar, llegando a la conclusión que cuando los Productos de Distorsión son provocados utilizando intensidades de estímulo de los primarios bajas (entre 52-62 dB SPL), se produce una gran correlación entre amplitud del Producto de Distorsión y umbral audiométrico. Esta relación desaparece si se utilizan intensidades de estímulo más altas, o la pérdida auditiva es $>$ a 30 dB HL.

La especificidad y selectividad frecuencial de los DPOAE han atraído la atención para un potencial uso como predictores objetivos de los umbrales audiométricos. Otro autor (Kimberley, 1995) coincide con Avan y Bonfils en demostrar que la variable de los Productos de Distorsión más predictiva de umbrales audiométricos, es una intensidad de estimulación de baja-moderada intensidad (60 dB SPL), para una frecuencia f_2 , cercana a la frecuencia audiométrica que se quiera evaluar. Frecuencias lejanas a f_2 o a la media geométrica de la frecuencias de los dos tonos primarios, no pueden ser evaluadas.

3.6. REGISTRO DE DPOAE EN NORMOYENTES

Estudios recientes (Contreras, 1996), nos han permitido conocer las propiedades de los DPOAE en un grupo de sujetos normooyentes, con umbrales audiométricos < de 30 dB HL, de edades comprendidas entre 20-58 años y de sexo: 52 varones y 26 mujeres.

Se registraron Productos de Distorsión 2f1-f2 en 126 oídos con las siguientes características:

- Se detectaron DPOAE 2f1-f2 válidos (3 dB SPL por encima del nivel de ruido), en todos los oídos estudiados (Incidencia del 100 %).

- La amplitud de los DPOAE está en función de la intensidad de los tonos primarios utilizada para provocarlos.

- Los **DP-Gramas** o audiogramas de Productos de Distorsión de los individuos normooyentes, se caracterizan por la existencia de dos picos de máxima amplitud entre las frecuencias de 1.5- 2 kHz, y 5 kHz, junto con una caída o “valle” en 3 kHz, tanto si utilizamos 55 como 75 dB SPL de intensidad de estímulo.

- Se producen mayor número de DPOAE en mujeres que en varones, cuando se utiliza una intensidad de estímulo de 75 dB SPL.

- A mayor edad, se registran Productos de Distorsión de menor amplitud.

- El umbral de detección de un Producto de Distorsión válido, es más bajo en personas < de 35 años, que en > de 35 años.

- Cuando en una persona > de 35 años, con umbrales audiométricos < 30 dB HL, se obtienen bajas amplitudes de DPOAE utilizando un estímulo de 75 dB SPL, está justificado repetir la exploración a 55 dB SPL, ya que con menores intensidades de estímulo, parece aumentar la sensibilidad de DPOAE.

- En las **Curvas de Crecimiento** de la Respuesta, o curvas de entrada / salida (E/S) :

- La pendiente de la curva aumenta a medida que es mayor la frecuencia de f_2 explorada.
- El umbral de detección es menor conforme aumenta la frecuencia de f_2 .
- La saturación de la respuesta aparece a una intensidad máxima de estimulación de 70 dB SPL.

3.7. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS DPOAE

Si tenemos en cuenta que el registro de DPOAE, es un método eficaz en la valoración de la actividad de las CCE, que es dónde tienen su origen, tendremos que considerar, que pueden ser un test objetivo de evaluación de alteraciones de la función de las CCE provocadas por diferentes tipos de injurias cocleares que determinen el desarrollo de una Hipoacusia Neurosensorial. Por tanto, en aquellas situaciones que lesionen las CCE, se produzcan variaciones en el registro de Productos de Distorsión.

Según el nivel de contribución de otros elementos al grado de hipoacusia (CCI, dendritas del sistema aferente..), existirá una mayor o menor alteración del registro del DPOAE, y por tanto una mayor o menor discordancia con los umbrales de la audiometría tonal.

En el caso de Hipoacusias retrococleares puras, deberemos esperar teóricamente, una normalidad en el registro de DPOAE (Ohlms, Lonsbury-Martin y Martin,1991).

En estudios realizados en sujetos con distintos tipos de patología coclear, se han obtenido las siguientes evidencias (Probst, 1990):

- El valor medio de la amplitud de los DPOAE es mayor de 10 dB SPL, por encima del nivel de ruido, en las frecuencias de 1-1.5 kHz, cuando la audición es normal.

- La amplitud de los DPOAE en las distintas frecuencias es dependiente del perfil audiométrico.

- Existe una clara relación entre la disminución de amplitud de los DPOAE y la elevación de umbrales auditivos: En líneas generales se observa una reducción de amplitud de los Productos de Distorsión, cuando los umbrales de la Audiometría Tonal van aumentando por encima de 15 dB HL, estando ausentes cuando éstos superan los 45-50 dB HL.

- Sin embargo, en algunos oídos con hipoacusias > de 60 dB HL, pueden generarse DPOAE > de 6 dB SPL por encima del ruido en algunas frecuencias.

El comportamiento y las características de los DPOAE en las distintas patologías que determinan una alteración coclear, son según diversos autores y la bibliografía consultada, las siguientes:

3.7.1. HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL INDUCIDA POR RUIDO

En la actualidad se considera que la exposición a ruidos intensos, provoca de forma clara y característica, una lesión de las CCE.

Un estudio realizado en 40 individuos expuestos a ruido de forma aguda o crónica, realizando registros de DPOAE 2f1-f2 (Morant, 1999), nos muestra como las alteraciones iniciales de DPOAE, se producen en frecuencias agudas (4-6 kHz), y como a partir de éstas, va aconteciendo una progresión hacia el

resto de frecuencias, a medida que se incrementan los años de exposición y el grado de hipoacusia, confirmando que en la hipoacusia neurosensorial inducida por el ruido, la alteración primera, afecta a las espiras basales de la cóclea, que es dónde se generan los DPOAE de frecuencias más agudas. Estos cambios se manifiestan más precozmente que la elevación de los umbrales audiométricos.

Por lo tanto, podemos considerar que el seguimiento temporal de las características de los DPOAE, es una prueba objetiva y sensible para controlar y detectar alteraciones cocleares subclínicas en pacientes expuestos a ruido.

3.7.2. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

En las alteraciones fisopatológicas de la enfermedad de Ménière se produce una disfunción electrofisiológica derivada de la despolarización celular, producida al mezclarse la endolinfa y la perilinfa en las zonas de rotura del laberinto membranoso, así como una alteración del proceso de transducción celular de causa mecánica a nivel del Órgano de Corti.

Este último mecanismo, hace de gran interés el estudio y valoración audiológica de estos enfermos mediante DPOAE, ya que nos permitirá conocer la función de transducción electromecánica a nivel de las CCE.

Diferentes trabajos hacen referencia a dos poblaciones diferentes de pacientes con enfermedad de Ménière: En la mayoría de casos se produce una reducción de la amplitud de DPOAE en relación a la elevación de umbrales audiométricos (Probst, 1990). En cambio en otros se observan respuestas normales aún en presencia de umbrales audiométricos altos. Estos hallazgos sugieren que en algunos pacientes con enfermedad de Ménière no existiría afectación de las CCE y sí de las CCI y del sistema aferente, que serían los elementos que contribuirían al grado de hipoacusia.

Otros estudios realizados (Pérez, 1995), permiten caracterizar en grupos diferentes pacientes afectados de Enfermedad de Ménière, para determinar la respuesta terapéutica, pudiendo predecir aquéllos que por sus características clínicas y situación coclear (objetivada con los DPOAE) puedan presentar una evolución desfavorable con los tratamientos habituales.

De la misma manera se ha comprobado que en los estadios iniciales de la enfermedad se observa una alteración de los Productos de Distorsión en las frecuencias inferiores a 2 kHz, haciendo referencia a la evolución del hidrops desde la región coclear apical hacia la basal, igual que ocurre con el umbral audiométrico.

Conocida la frecuente bilateralidad de la Enfermedad de Ménière, se ha intentado aplicar el registro de DPOAE en pacientes con afectación unilateral para valorar el grado de alteración de las CCE existente en el oído supuestamente sano. Un hallazgo frecuente en estos oídos es una perturbación de las características de los DPOAE, no en cuanto a su incidencia de registro, ya que son detectables en la mayoría de casos en los que la audición aún está conservada, sino en sus parámetros cuantitativos: Las amplitudes promediadas de los DP-Gramas son inferiores a las obtenidas en un grupo patrón de normooyentes (Martínez Ibarra et al, 1995). Así pues, esta reducción de la respuesta puede ser reflejo de una alteración subclínica en el oído audiométricamente normal contralateral.

Otros trabajos han determinado que el registro con DPOAE, es un método sensible, para detectar precozmente hidrops en estadios precoces (Kubo, 1995).

3.7.3. SORDERA BRUSCA

En los casos de Sordera Brusca se produce una reducción de las amplitudes de los DPOAE que es proporcional al grado de hipoacusia. En algunos enfermos, tras la aplicación de tratamiento, se produce una recuperación en los registros de Productos de Distorsión, todavía no manifestada en la audiometría tonal, por lo que es una técnica que monitoriza objetivamente la recuperación espontánea o tras tratamiento del proceso, al detectar cambios de forma más precoz que los revelados por la audiometría.

Los DPOAE también nos proporcionarán información sobre la localización primaria de la lesión que provoca la Sordera Brusca: Coclear o retrococlear.

Algunos autores consideran que la presencia de DPOAE en el momento de la presentación de una Sordera Brusca, puede ser un factor pronóstico predictivo de la recuperación auditiva, sirviendo además como guía cuando se pauta en estos pacientes tratamiento médico (Sakashita,1991; Schweinfurth,1997)

3.7.4. NEURINOMAS DEL ACÚSTICO

De acuerdo con la bibliografía consultada, encontramos dos tipos de comportamiento diferentes de los Neurinomas según el registro con DPOAE:

- Los tumores que provocan un **efecto coclear** (Bonfils, 1988; Lonsbury-Martin, 1993; Telischi et al., 1995), por compromiso vascular indirecto sobre el Órgano de Corti. En estos casos habrá una correlación entre Productos de Distorsión y umbrales audiométricos: A mayor elevación de umbrales, menor amplitud de DPOAE.

- Aquéllos con **efectos retrococleares** (Ohlms, 1991), por compresión directa sobre el VIII par. Tendremos Productos de Distorsión con ligeras disminuciones de amplitud, incluso en presencia de umbrales auditivos muy elevados.

- Con **efecto mixto**: Coclear y Retrococlear.

Las conclusiones a las que llegan los autores en la relación DPOAE / Neurinomas, son:

- Según el registro de Productos de Distorsión, es mayoritario el grupo de neurinomas con efectos coleares (60 %).

- El registro con Productos de Distorsión Acústica, identifica preoperatoriamente el componente coclear de la hipoacusia neurosensorial inducida por el neurinoma.

- En cirugía, pueden servir para la potencial identificación de candidatos en los que se quiera preservar la audición, así como en la monitorización intraoperatoria (Telischi et al., 1995).

- Los DPOAE no deben utilizarse como test único de detección de estos tumores, sino que será una prueba más dentro de la batería diagnóstica habitual.

- Finalmente, los DPOAE, como test que valora el estado funcional de las CCE, podría proporcionar una indicación de extensión tumoral, por la cual y en caso de tumores grandes, estaría comprometida la vascularización del Órgano de Corti.

3.7.5. PRODUCTOS DE DISTORSIÓN EN NEONATOS

En la actualidad, los algoritmos de screening de la audición para realizar un despistaje precoz en neonatos con riesgo de padecer hipoacusia, están basados en el registro de TEOAE y/o Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral, realizados de forma secuencial y complementaria, considerando algunos autores que el registro con TEOAE constituye la prueba inicial de la secuencia diagnóstica (Stevens, 1990; Schorn, 1992; Marco, 1996).

En un estudio registrando DPOAE $2f_1-f_2$ en neonatos que no presentaban factores de riesgo de hipoacusia establecidos por el Joint Committee on Infant Hearing (Bess, 1994) y que habían pasado la prueba de screening auditivo con TEOAE (Morant, 1996), se sacaron las siguientes conclusiones en cuanto a la aplicación clínica de los Productos de Distorsión en recién nacidos:

- En los DP-Gramas registrados se obtuvieron curvas de nivel de ruido con morfología descendente desde frecuencias graves a las más agudas, con una intensidad de ruido en las frecuencias más bajas (0.7-1 kHz), mayor que la de los adultos normooyentes empleando el mismo sistema de registro (Pérez del Valle, 1993).

Como consecuencia de este hecho se reduce de forma muy importante la incidencia de registro de DPOAE en dichas frecuencias, lo que limita una de las utilidades derivadas de la especificidad frecuencial de este tipo de Otoemisión. Si no conseguimos registros de DPOAE $2f_1-f_2$ en las frecuencias más bajas del DP-Grama (0.7 y 1 kHz), no podremos conocer el funcionamiento de las áreas cocleares donde se generan dichos Productos de Distorsión (áreas cocleares de codificación de tonos puros de 0.6 y 0.9 kHz). De esta manera, en neonatos, no nos será posible estudiar la actividad objetiva de todas las áreas de la partición

coclear y, por lo tanto, de restos auditivos en frecuencias graves en niños con hipoacusia, hecho importante de cara a la adaptación protésica.

- Debido a la cantidad de parámetros a considerar, así como a la dificultad para obtener respuestas claras en frecuencias graves, no se considera que el registro con DPOAE 2f1-f2, sea el método ideal de screening neonatal de la audición.

- En cambio, sí que puede ser una técnica de utilidad, realizando registros secuenciales en el tiempo, para la monitorización objetiva de la audición en neonatos que son sometidos a injurias cocleares, especialmente los que llevan tratamiento con fármacos ototóxicos.

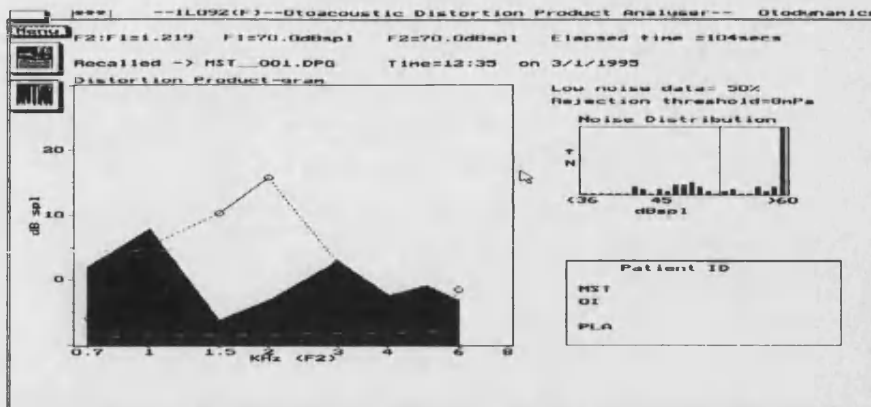
3.7.6. EVALUACIÓN OBJETIVA DE LA AUDICIÓN

Es un test apropiado para valorar el funcionamiento coclear de individuos difíciles de evaluar audiológicamente, poco colaboradores o simuladores, ya que el registro de DPOAE es un test rápido, objetivo y reproducible, mientras que los umbrales de la audiometría convencional son de respuesta subjetiva.

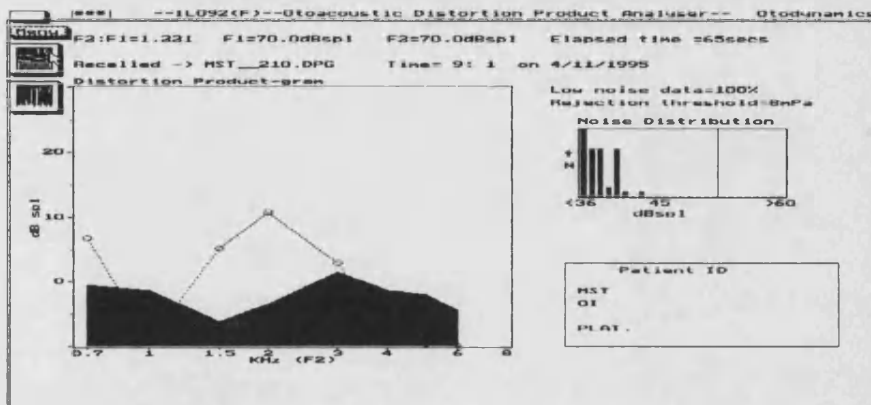
3.7.7. MONITORIZACIÓN DE LA OTOTOXICIDAD POR FÁRMACOS (Figura 6)

En aquellos pacientes que están recibiendo medicación ototóxica, se produce un deterioro coclear por lesiones a nivel de las CCE.

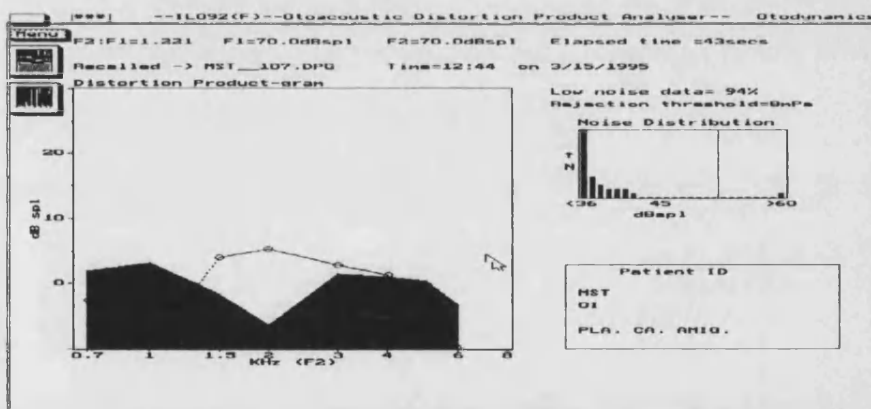
El seguimiento de estos enfermos con registros secuenciales de DPOAE, alcanza utilidad clínica, ya que es un método de monitorización objetivo de la audición, que nos permite la detección precoz de alteraciones subclínicas cocleares, todavía no manifestadas en otro tipo de exploraciones audiológicas.



Control previo



Cont. intermedio



Control final

Figura 6: Ejemplo de monitorización de ototoxicidad con DPOAE:

Paciente sometido a tratamiento con Cisplatino: Control secuencial con DP-Gramas del oído izquierdo: Se observa una progresiva reducción de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2.

Tomado de: Orts M, Morant A, Marco J. Otoemisiones acústicas y ototoxicidad. En: Martínez A, Sánchez del Rey A, Santaolalla F, eds. Otoemisiones Acústicas. Un nuevo método de exploración de la audición: Zarautz. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, 1996; 104-108.

II. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA OTOTOXICIDAD MEDICAMENTOSA

1. INTRODUCCIÓN

El término de ototoxicidad medicamentosa hace referencia a las alteraciones transitorias o definitivas, de la función auditiva, vestibular o de ambas a la vez, provocadas por ciertos fármacos, tanto desde el punto de vista histopatológico como funcional.

Su historia comprende dos etapas:

- La primera se extiende hasta la 2ª Guerra Mundial, y estuvo dominada por trastornos cocleo-vestibulares inducidos por drogas como la quinina, salicilatos o derivados del arsénico...

- La segunda, está marcada por el descubrimiento de los antibióticos aminoglucósidos y los diuréticos de asa. En 1944, Waksman sintetiza la estreptomicina, que transforma el tratamiento de las infecciones por Gram (-) y la tuberculosis. En 1945 se describen los primeros casos de trastornos vestibulares en tuberculosos tratados con estreptomicina (Hinshaw y Feldman, 1945).

La posterior introducción de nuevos antibióticos de esta familia, confirma su ototoxicidad no sólo para el oído interno, si no también para el riñón (Lerner, 1981).

A finales de los años sesenta, se observan alteraciones auditivas tras tratamientos con furosemida y ácido etacrínico (Maher, 1965; Schneider, 1966)

Al lado de aminoglucósidos y diuréticos, la lista de medicamentos con capacidad ototóxica es extensa y no esta cerrada.

Entre ellos destaca el cisplatino, que es un potente antineoplásico, eficaz en el tratamiento de diversos tumores. Un número de efectos citotóxicos han sido

observados tras su aplicación, tanto en animales como en humanos. Entre éstos se incluye la ototoxicidad.

Las observaciones clínicas de ototoxicidad han suscitado un considerable número de trabajos experimentales, que se explican por un doble interés:

- Intentar dilucidar el mecanismo íntimo de la acción ototóxica, para procurar prevenirlo.
- Estudiar la fisiología cócleo-vestibular, ya que estas sustancias permiten testar de forma selectiva las diversas estructuras del oído interno.

Sea cual fuere el grupo farmacológico al que pertenezcan estas drogas, pueden afectar tanto a los receptores sensoriales (epitelios cocleares o vestibulares), como a los elementos que contribuyen a su funcionamiento.

En este apartado nos ocuparemos de revisar los mecanismos fisiopatológicos de ototoxicidad de aminoglucósidos y cisplatino, con sus bases bioquímicas.

2. OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS

Este grupo de antibióticos es específicamente tóxico para las células ciliadas cocleo-vestibulares, pero la ototoxicidad varía de uno a otro fármaco.

Por ejemplo, la ototoxicidad va disminuyendo progresivamente desde la neomicina a la kanamicina y de ésta a la gentamicina.

Algunos aminoglucósidos como la estreptomina y la gentamicina, muestran mayor toxicidad sobre las células ciliadas vestibulares, (Lindeman, 1969), mientras que la kanamicina, neomicina y amikacina, lesionan de modo predominante las cocleares.

No se conocen con exactitud los mecanismos responsables de la degeneración de las células sensoriales, ni tampoco las razones de la variable toxicidad entre los diferentes aminoglucósidos. Probablemente la distinta estructura química de cada uno de ellos, juegue un papel a este respecto (Fujiwara, 1993).

Los aminoglucósidos o “aminociclitoles”, son producidos sobre todo por *Streptomyces* y *Micromonospora*, especies de actinomicetos de la tierra. Tienen una estructura policatiónica, consistente en un anillo amino ciclitol unido, por enlaces glucosídicos a dos o más azúcares con o sin grupos amino (Le Frock, 1984). Los grupos amino dan a estos compuestos un carácter básico, y explican casi todas sus propiedades químicas. Son hidrosolubles y su carga impide su fácil penetración a las células por difusión a través de la membrana plasmática. Su solubilidad y su carga también estimulan su excreción renal.

Estos antibióticos son eficaces mayormente sobre las bacterias Gram (-), y su mecanismo antimicrobiano está relacionado con el bloqueo de la síntesis de proteínas.

2.1. FARMACOCINÉTICA

El mecanismo de la toxicidad auditiva de los aminoglucósidos está relacionado con la capacidad que tienen de **acumularse** de forma progresiva en la perilinfa y endolinfa del oído interno (Tran Ba Huy, 1990), gracias a un proceso de transporte activo a través de la estría vascular (Govaerts, 1990). De este modo la vida media de los aminoglucósidos en los líquidos laberínticos (entre 10 y 12 horas), es de cinco a seis veces superior a la plasmática (entre 2 y 3 horas). La acumulación es más intensa cuando las concentraciones plasmáticas son altas y sostenidas, ya que en este caso, la circulación de retorno al plasma se ve dificultada. Por el contrario, cuando la concentración plasmática es baja, el paso del antibiótico hacia el plasma se ve facilitado.

La característica farmacocinética mencionada, hace que las células en contacto con los líquidos laberínticos estén expuestas a la acción del aminoglucósido incluso después de que éste haya desaparecido del plasma.

El concepto de acumulación antes mencionado ha sido revisado por otros autores (Henley et al., 1988), quienes señalan que a pesar de los múltiples trabajos que intentan relacionar niveles de aminoglucósidos en líquidos y tejidos óticos, con ototoxicidad, no se ha podido establecer una correlación aceptable, especialmente cuando nos encontramos dentro del rango de concentraciones terapéuticas. Se postula pues, que además debe existir una especial **sensibilidad** de las células ciliadas del oído interno a estos antibióticos, ya que las concentraciones alcanzadas en la perilinfa son similares a las obtenidas en otros tejidos de la economía (corazón, pulmón, bazo), y éstos no se ven especialmente afectados (Schacht, 1993).

En este sentido estudios inmunohistoquímicos y farmacocinéticos han demostrado una fijación específica de los aminoglucósidos en receptores de membrana, en particular los colinérgicos, que podrían ser una vía de entrada a la célula por mecanismos activos tipo endocitosis. Las CCE en comparación con las CCI y las células de sostén, captan de forma preferente estos antibióticos (Hiel, 1993).

2.2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE OTOTOXICIDAD

Los mecanismos bioquímicos implicados en la acción tóxica de los aminoglucósidos, los podemos dividir en dos grupos (Álamo, 1996):

TABLA III. AMINOGLUCÓSIDOS / MECANISMOS DE OTOTOXICIDAD

<u>Clásicos</u>	<u>Actuales</u>
Inhibición de la síntesis protéica	Inhibición ATPasa Na ⁺ /K ⁺ dependiente
Inhibición metabolismo hidratos de carbono	Bloqueo de los canales de Calcio
	Inactivación de la ornitina-decarboxilasa
	Metabolito citotóxico

- MECANISMOS CLÁSICOS :

- **Inhibición de la síntesis protéica** a nivel ribosomal, al igual que sucede a nivel bacteriano (Spendlin, 1966). Las diferencias ribosomiales entre células procariotas y eucariotas hacen sin embargo, improbable este mecanismo. No obstante, la fijación del antibiótico a la subunidad 30S de los ribosomas mitocondriales, puede explicar que las primeras lesiones observadas, estén caracterizadas por edema y degeneración mitocondrial (Bagger-Sjoback, 1978).

- **Inhibición** de la captación y/o metabolismo celular de los **hidratos de carbono**, con fines energéticos por parte de las CCE (Postma, 1976).

- MECANISMOS ACTUALES :

- **Inhibición de una ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente**, que podría ser responsable de las alteraciones del gradiente iónico en la endolinfa (↑ de K⁺ y ↓ de Na⁺) que contribuiría a aumentar la lesión celular (Iimuna, 1967).

- **Bloqueo reversible de los canales de calcio** y de otros canales de transducción mecánico-eléctrica (K⁺, Na⁺, ATP). Los aminoglucósidos son inhibidores de los canales de calcio de la membrana plasmática. Ello explicaría que la acción tóxica inicial pudiera ser revertida por la administración de calcio a través de un mecanismo competitivo con el aminoglucósido (Dulon, 1989; Nakagawa, 1992; Kimitsuki, 1993).

- **Inhibición de la captación y síntesis de poliamidas**, tras inactivar la enzima ornitina decarboxilasa, impidiendo la puesta en marcha de los mecanismos de reparación tisular (Henley, 1994). En este sentido, la capacidad del glutatión de bloquear la formación de toxinas, puede ser una posibilidad para prevenir la ototoxicidad por aminoglucósidos (Schacht, 1993).

- La acción tóxica irreversible de los aminoglucósidos, demostrada por inmunofluorescencia en microscopio láser sobre células ciliadas, parece tener lugar a nivel intracelular. Ciertos trabajos propugnan la formación de un **metabolito intermediario citotóxico** derivado de la transformación de estas moléculas (Crann, 1992). Hay una acumulación del fármaco en los lisosomas, siendo su eliminación celular lenta (Hiel, 1993).

2.3. ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS

Los mecanismos bioquímicos antes expuestos provocan unos trastornos morfológicos caracterizados por la progresiva destrucción de las células sensoriales cocleares y vestibulares.

En la cóclea, inicialmente se afectan las CCE de la base, que responden a los sonidos de alta frecuencia, y después, si se incrementa la dosis o el tiempo de administración del antibiótico, se afectan las CCI y la lesión se extiende apicalmente, por lo que los sonidos de baja frecuencia dejan también de ser percibidos (Diamond, 1991).

En las células ciliadas del Órgano de Corti se observan fusiones de los estereocilios, que dan lugar a cilios gigantes, disminución del número de ribosomas y aparición de cuerpos osmiófilos. Si el aminoglucósido continúa actuando, se advierte una desestructuración del núcleo celular y una tumefacción citoplasmática, que conllevan la muerte celular tras la ruptura de la membrana celular por el polo apical (Quick, 1982).

En los estadios más tardíos, también se ven dañadas las células de sostén, así como la lesión retrógrada del nervio auditivo (Lietman, 1991).

Al lado de las alteraciones del tejido sensorial, también se han constatado, a nivel experimental lesiones de otras estructuras cocleares, como el ligamento espiral o la estría vascular (Iinuma, 1967; Hawkins, 1976).

Tradicionalmente se ha venido afirmando, que cuando se ha producido la degeneración de las células cocleares o de la cresta vestibular, el daño se considera irrecuperable, debido a la incapacidad de regeneración de los citados elementos. No obstante, estudios experimentales en aves, han evidenciado cómo el epitelio de la cresta vestibular, es capaz de regenerar sus células ciliadas tras una lesión por aminoglucósidos (Weisleder, 1993). También se ha descrito una

restitución incompleta de la fisiología coclear, por regeneración de las células ciliadas del Órgano de Corti. Esta recuperación ocurre sobre todo para frecuencias medias o graves (Tsue, 1994; Hashino, 1995). Además, parece ser que el grado de disfunción permanente, se correlaciona con el número de células ciliadas destruidas o alteradas (Lippe, 1991).

2.4. INCIDENCIA CLÍNICA

La incidencia de ototoxicidad en humanos es difícil de determinar. Por una parte, la afectación auditiva que se manifiesta clínicamente, es muy baja. Sin embargo, ésta se incrementa de forma importante, aunque con un gran rango de variabilidad, cuando se realizan estudios audiométricos convencionales. Ello es debido a que los aminoglucósidos afectan primariamente a las frecuencias agudas, detectables con las técnicas citadas, y más tardíamente al rango de frecuencias conversacionales, que ya pueden ser detectadas por el paciente (Sande, 1991).

En la actualidad se acepta que un cambio en el umbral auditivo de 15 dB es suficiente para considerar una lesión otológica. No obstante, este criterio puede ser cuestionado, ya que en sujetos sanos, así como en pacientes hospitalizados no tratados con fármacos ototóxicos, se han podido detectar modificaciones $>$ a 15 dB en distintas sesiones realizadas en el mismo individuo (Davey, 1983). Además deben ser tenidas en cuenta las alteraciones basales, ya que la percepción de altas frecuencias puede estar alterada en un 70-80 % de los adultos. Ésto indica la necesidad de realizar estudios audiométricos basales antes de evaluar el daño por los aminoglucósidos, lo cual resulta prácticamente inviable en pacientes clínicamente comprometidos.

En función de los criterios manejados y las técnicas aplicadas para evaluar la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos, los estudios clínicos más recientes, aportan cifras que oscilan entre el 2,5 y el 20 % (Govaerts, 1990; Brummett, 1990; Wersall, 1995).

2.5. FACTORES DE RIESGO

Actualmente están bien identificados a partir de ensayos clínicos, demostrándose que algunos datos obtenidos en el animal de experimentación no se han corroborado en su totalidad en el hombre (Tabla IV).

TABLA IV. AMINOGLUCÓSIDOS / FACTORES DE RIESGO

<u>Propios del tratamiento</u>	<u>Ajenos al tratamiento</u>
Tipo de Aminoglucósido	Edad: niños y ancianos
Duración del tratamiento: > 10 días	Uso concomitante de otros tóxicos
Dosis elevadas	Lesión coclear previa: Ruido...
Pauta administración: Dosis fraccionadas	Insuficiencia renal
Modalidad: Vía endovenosa	Uso previo de aminoglucósidos

Los factores de riesgo los podemos dividir en dos grupos:

- PROPIOS DEL TRATAMIENTO:

- **Tipo de aminoglucósido:** Está claramente establecido que los diferentes miembros de la familia de estos antibióticos, presentan una toxicidad variable en intensidad y en localización (Tabla V):

AMINOGLUCÓSIDO	TOXICIDAD COCLEAR	TOXICIDAD VESTIBULAR
Estreptomicina		+++
Dihidroestreptomicina	+++	-
Kanamicina	+++	-
Neomicina	+++	-
Gentamicina	+	++
Tobramicina	+	+
Amikacina	++	+
Sisomicina	+	++
Netilmicina	+	+

TABLA V. Localización de la ototoxicidad por aminoglucósidos.

Tomado de: Tran Ba Huy, P., Ferrary, E. L' ototoxicité: données expérimentales et implications cliniques. Ed.Arnette. Données actuelles sur la physiologie et la pathologie de l'oreille interne. París, 1990: 197.

- **Duración del tratamiento (>10 días):** Toda terapéutica con antibióticos aminoglucósidos debe ser limitada en el tiempo. A modo de ejemplo, la dosis máxima de seguridad admitida para la gentamicina, es de 5 mg/Kg/día, durante 10 días, debiendo tener en cuenta que incluso respetando estos valores, el riesgo de ototoxicidad existe (Halmagyi, 1994).

- **Dosis:** Si el antibiótico penetra lentamente en los líquidos laberínticos, también se elimina de los mismos más lentamente. Además la captación tisular se caracteriza por su rapidez y saturabilidad (Tran Ba Huy, 1990). Dosis importantes van a saturar rápidamente las estructuras del oído interno, permitiendo desarrollar fenómenos celulares tóxicos (Dauman, 1995).

- **Pauta y modalidad de tratamiento:** La modalidad de aplicación del antibiótico representa un factor de riesgo determinante, ya que la vía de administración y el ritmo, condicionan las concentraciones en el oído interno. La vía intramuscular es preferible, pues entraña picos menos elevados que la vía endovenosa. El ritmo de administración, es también esencial. Las orientaciones terapéuticas actuales, tienden a la dosis única diaria, al ser menos tóxica que las dosis fraccionada (Periti,1995; Gialdroni,1995; Lund, 1997; Bass, 1997).

- AJENOS AL TRATAMIENTO:

- **Edad:** Las personas ancianas y los niños, presentan mayor riesgo de ototoxicidad que otros grupos de edad, confirmándose, un incremento de la capacidad dañina de estos antibióticos durante el período de maduración anatómica y funcional del oído interno.

- **Uso concomitante de otros ototóxicos:** Uso simultáneo de diuréticos de asa u otros fármacos capaces de disminuir la función renal, como el cisplatino, anfotericina B, (Conlon, 1997).

- **Lesión coclear previa:** Ruido ambiental elevado o hipoacusia neurosensorial inducida por ruido, ya que este factor daña las mismas células sensoriales que los aminoglucósidos.

- **Insuficiencia renal :** Los aminoglucósidos son eliminados por filtración glomerular. En consecuencia, toda afección renal preexistente, acarrea un aumento de la concentración del antibiótico en los líquidos laberínticos, debiendo adaptar las dosis terapéuticas a la función renal.

- **Uso previo de aminoglucósidos,** por efecto acumulativo.

3. OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO

El cisplatino (CDDP) o cis-diaminodicloroplatino II (*Cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), es el compuesto de platino divalente de primera generación que se ha utilizado en clínica desde que en Estados Unidos la FDA aprobó su uso en 1978 como el quimioterápico inespecífico más potente de platino.

Su aplicación en oncología se descubre en 1965 cuando Rosemburg demuestra que inhibe la división celular en las colonias de *Escherichia coli*.

El CDDP se utiliza fundamentalmente en neoplasias de localización cervico-facial, pulmón, testículo, vejiga y otros tumores.

En su acción en el ciclo celular, sólo la estructura dicloro tiene actividad antineoplásica, siendo el DNA el objetivo principal del mecanismo de acción del CDDP cuyas consecuencias serán los cambios de conformación del DNA e inhibición de su síntesis.

Otros estudios se han orientado hacia las interacciones de CDDP / proteína en el citosol y el núcleo (Parti, 1990). Por tal razón, en el mecanismo global de la acción antitumoral del CDDP, pudiera tener importancia su unión a la fracción nucleoproteínica y a los ligandos citosólicos.

3.1. FARMACOCINÉTICA

Es conocido que tras la administración intravenosa de cisplatino, éste se distribuye por toda la economía, alcanzando altas concentraciones en el riñón, hígado, pulmones y ovarios. A nivel intracelular se encuentran elevadas concentraciones en el núcleo, microsomas y citosol.

El 90 % de CDDP se liga a las proteínas plasmáticas a las dos horas de su administración, con una vida media de 25-50 minutos para el cisplatino libre y

de 53-73 horas para la totalidad del mismo. Su concentración plasmática y tisular, depende de : Dosis total, forma de administración y tiempo entre dosis.

La biodistribución del CDDP puede resumirse en los siguientes puntos:

- En el plasma, hay una fracción libre y una fracción unida a proteínas (albumina y globulinas). Los niveles séricos del CDDP libre (parte activa del fármaco) son indetectables en las dos horas siguientes tras su administración.

- La excreción urinaria es el mecanismo principal de su eliminación.

- Los niveles tisulares de cisplatino, disminuyen lentamente si ha habido una alta concentración, siendo todavía detectables a la semana tras su administración. Incluso puede persistir cierta cantidad del fármaco unido a proteínas a nivel tisular, al administrar la siguiente dosis. El significado de esta fracción residual ligada a proteínas como factor de ototoxicidad, es desconocido.

En el oído interno y tras la experimentación en animales, se sugiere, que la captación del CDDP por la estría vascular es doble o triple que la captación en el Órgano de Corti; Además, mientras que la vida media sérica del cisplatino es menor de una hora, en la cóclea su concentración se incrementa a partir de las 24 horas, lo que puede explicar la pérdida auditiva relacionada con la dosis, que tiene un efecto acumulativo (Schweitzer, 1993).

3.2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE OTOTOXICIDAD

TABLA VI. CISPLATINO / MECANISMOS DE OTOTOXICIDAD
--

Inhibición ATPasa

Inhibición Adenilato-ciclasa

Inhibición canales de Calcio

↓ Glutación-peroxidasa y Glutación-reductasa cocleares

Metabolitos tóxicos del CDDP

Alteración funcional mitocondrial

- La **inhibición** de la actividad de la **ATPasa**, se ha propuesto como sitio de acción de dicho fármaco, a partir de datos sobre la incubación de las fracciones celulares ricas en este enzima.

- El cisplatino **inhibe** la función del complejo **Adenilato-ciclasa**, (Koch, 1991) sobre todo en la pared lateral de la estría vascular y en menor medida en el Órgano de Corti de tejidos cocleares disecados de cobayas albinos, y ello sugiere que dicha estructura pudiera ser el sitio de la ototoxicidad inducida por el CDDP.

- **Inhibición de los canales de Calcio** de la membrana plasmática de las CCE, siendo este proceso reversible y dependiente de la concentración del fármaco (Yamamoto, 1994; Saito, 1995).

- La ototoxicidad del cisplatino, puede correlacionarse con una **disminución** de la actividad de la **glutación-peroxidasa** y **glutación-reductasa** cocleares, provocada tras la administración del fármaco (Ravi, 1995).

- La existencia de **metabolitos tóxicos del CDDP**, que al unirse a determinados enzimas lisosomiales (citocromo P-450, β -glucuronidasa...) alteren su actividad, puede jugar un papel importante en la ototoxicidad de esta molécula, siendo el tiempo en que tarda en manifestarse este efecto nocivo, el período que se necesita para que se produzcan estos metabolitos (Saito, 1996).

- **Alteración de la función mitocondrial:** El CDDP incrementa la salida de calcio de la mitocondria, interfiere el transporte de oxígeno mitocondrial "in vitro" y altera por lo tanto su mecanismo energético (Marco Algarra, 1985).

3.3. ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS

Las CCE del Órgano de Corti son las que se suelen afectar en primer lugar (Marco Algarra, 1985), fundamentalmente a nivel de la espira basal de la cóclea; la degeneración de estas células se caracteriza por una desorganización del retículo endoplásmico, dilatación de las membranas parietales, vacuolización y aumento de los cuerpos lisosomales. Sin embargo, las alteraciones más importantes se sitúan a nivel de los cilios de estas células, que acaban por desaparecer.

Las CCI no suelen alterarse, aunque dosis elevadas de CDDP pueden provocar pérdidas de los cilios, con destrucción de las mitocondrias.

Las células de sostén también son muy sensibles, produciéndose en las mismas una vacuolización intracelular y un aumento de la autofagocitosis.

En la estría vascular, el cisplatino es particularmente tóxico, sobre todo a nivel de las células marginales, que pueden llegar a perderse (Komune, 1981).

También se ha encontrado una disminución de la densidad de las fibras mielínicas de la lámina espiral y degeneración waleriana del nervio coclear (Hinojosa 1995).

Los cambios degenerativos producidos a nivel de las células del Órgano de Corti, tras la administración aguda de dosis altas de CDDP por vía endovenosa, y después de su observación con el microscopio óptico, se pueden sistematizar en tres estadios (Laurell, 1991):

- I: Edema inicial de las células de Hensen con protusión de las células de Deiters en el espacio de Nuel. Las CCE de la espira basal coclear empiezan a vacuolizarse y a perder estereocilios. No hay afectación de las CCI.

- II: Degeneración gradual con pérdida progresiva de las CCE, junto con una vacuolización en la región basal celular de las CCI.

- III: Colapso de la membrana de Reissner y de la totalidad del Órgano de Corti, con diferentes grados de lesión en las CCI y total destrucción y desaparición de las CCE.

3.4. INCIDENCIA CLÍNICA

Desde que se evidenció que el CDDP era ototóxico, la incidencia objetiva y real de hipoacusia inducida por este fármaco, ha sido muy variable en comparación con la concentración plasmática del metal y la elevación de umbrales audiométricos significativos. Ello se ha debido a las siguientes causas:

- Gran variabilidad en el formato y métodos de registro audiométricos antes y después del tratamiento, con utilización de diferentes definiciones audiométricas de ototoxicidad.

- La presencia de factores concomitantes predisponentes de ototoxicidad: Edad, hipoacusia previa por otras causas, insuficiencia renal, uso de otros fármacos ototóxicos etc.

- Diversidad en el plan de dosis de CDDP: Cantidad por dosis, dosis acumulada, vía de administración e intervalo entre ciclos.

- Importancia de medir su concentración en plasma u orina tras la administración del fármaco.

- Existencia de susceptibilidad individual: En unos casos pueden aparecer hipoacusias severas tras el primer ciclo de tratamiento, mientras que en otros no se observan cambios audiométricos significativos tras varios ciclos (Laurell, 1990).

Estudios clínicos en humanos en los que se hizo una evaluación en busca de ototoxicidad, describen pérdidas auditivas con una incidencia que varía del 20 al 90 %, utilizando una dosis estándar de CDDP de 120 mg/m² (Gratton 1990).

La hipoacusia inducida por el CDDP es generalmente bilateral, apareciendo a los tres o cuatro días después de iniciar su administración, afectando inicialmente las frecuencias agudas y causando problemas en la discriminación de la palabra. En casi todos los casos la pérdida auditiva es permanente, aunque también se ha descrito como parcialmente permanente e incluso con recuperación completa (Vermorken, 1983).

Frade et al. (1990), en un trabajo realizado en 18 enfermos con diversos tumores sólidos y utilizando dosis de CDDP similares, revelan que un 50 % de los enfermos presentó ototoxicidad, entendiendo como tal, pérdidas auditivas \geq a 10 dB en tres frecuencias o una caída \geq a 15 dB en una sola frecuencia.

Grammatica (1992), sólo encontró cambios audiométricos significativos en el 4 % de pacientes afectos de tumores de cabeza y cuello, tratados con CDDP, de un total de 74.

Beck (1992), observó reducciones de umbrales audiométricos en el 50 % de los casos tratados, en una serie de 12 pacientes.

McKeage (1995), mostró variaciones audiométricas en el 75 % de casos tras la utilización de cisplatino, en comparación con el uso de carboplatino, el cuál no provocó efectos ototóxicos.

Laurell (1996), entre 40 mujeres con cáncer ginecológico, encontró en un 54 % pérdidas auditivas significativas (\geq a 15 dB).

3.5. FACTORES DE RIESGO

TABLA VII. CISPLATINO / FACTORES DE RIESGO

Dosis elevadas
Pauta y modalidad de tratamiento: Cantidad administrada en dosis única
Edad avanzada
Uso concomitante de otros ototóxicos
Niveles plasmáticos elevados de CDDP
Insuficiencia renal

- **Dosis:** La mayoría de autores coinciden en que la ototoxicidad por cisplatino aumenta con la dosis administrada (Vantrappen, 1990; Waters, 1991; Ceci, 1995).

- **Pauta y modalidad de tratamiento:** La ototoxicidad del CDDP parece estar más influenciada por la cantidad administrada en una dosis única, que por la dosis total o la dosis acumulada (Laurell, 1990; Grammatica, 1992; Hallmark, 1992).

Waters (1991), estudió la ototoxicidad del CDDP en mujeres con cáncer de ovario, para precisar que influencia tenían en los umbrales audiométricos:

Las dosis, el plan de administración y el tratamiento a largo plazo. Extrajo las siguientes conclusiones: La ototoxicidad del CDDP guarda relación con la dosis: Menor toxicidad con regímenes de administración de dosis bajas (50 mg/m²) a largo plazo, que utilizando dosis altas (100 mg/m²) a corto plazo. Encuentra hipoacusia en frecuencias conversacionales utilizando dosis altas en cortos períodos de tiempo. Por lo tanto y según este autor, salvo que sea necesario el uso del fármaco a dosis altas por su mayor efecto antitumoral, los efectos ototóxicos pueden llevarse al mínimo con un régimen de dosis bajas administradas a intervalos largos de tiempo.

Ceci (1995), también comprobó mayores efectos ototóxicos utilizando dosis altas de CDDP (100 mg/m²/día 1^o), que con dosis bajas (60 mg/m²/día 1^o), en un grupo de 96 mujeres afectas de cáncer de mama.

No existe un indicador neto del grado de hipoacusia que cabe esperar, después de diferentes modalidades de administración de CDDP: Pollera (1988) señaló que con dosis muy altas de dicho fármaco (200 mg/m²/ciclo/durante 5 días), aparecía una pérdida auditiva irreversible, dependiente de la dosis, a diferencia del plan de un día del régimen estándar.

Hemos de decir que los protocolos actuales de uso de CDDP, se basan en la administración de dosis altas por venoclisis rápida (más de 120 mg/m²/día 1^o/ciclo).

- **Edad:** La mayoría de estudios reflejan que la ototoxicidad se incrementa con la edad (Laurell, 1990; Hallmark, 1992).

- **Uso concomitante de otras drogas ototóxicas:** La administración combinada de CDDP con aminoglucósidos provoca una potenciación funcional y morfológica de la ototoxicidad.

- **Niveles plasmáticos de CDDP:** Si los niveles plasmáticos del fármaco son menores de $1\mu\text{g/l.}$, no se detectan efectos ototóxicos (Laurell, 1990).

III. MONITORIZACIÓN AUDIOLÓGICA DE LA OTOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

La monitorización audiológica en busca de efectos ototóxicos es compleja.

Ello es debido a varios factores:

- Aumento del número de agentes ototóxicos conocidos
- Existencia de múltiples factores de riesgo concomitantes
- Variabilidad individual
- Diversidad en la forma de administración y dosis del fármaco
- Utilización de diferentes métodos de evaluación auditiva

En consecuencia, la única forma que aseguraría la identificación de todos los sujetos con déficit auditivo de origen ototóxico, sería someter a estudio a todos los individuos expuestos, con cualquiera de los posibles factores de riesgo.

Sin embargo, esta práctica masiva no es factible ni eficaz en términos de utilidad audiológica, ni tampoco en relación con su coste.

El número de procedimientos audiológicos con el que hoy en día se cuenta para la vigilancia seriada en busca de ototoxicidad ha ido en aumento, pero no se ha definido claramente su sensibilidad y especificidad. Muchos de ellos, como la Otoemisiones Acústicas y los Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral en la gama de altas frecuencias, están aún en evolución y sin poder precisar con exactitud su utilidad para este uso en humanos.

Es importante seleccionar las diferentes pruebas, dentro del marco de las posibilidades de acceso y uso, así como de las limitaciones pecuniarias que se han impuesto en la atención médica, considerando el coste acumulativo de los múltiples procedimientos y sesiones a los que se ve sometido un sólo paciente.

La población de enfermos que reciben ototóxicos está a menudo en grave situación física, por lo que la práctica de un número excesivo de pruebas, puede

constituir una gran sobrecarga e incomodidad para los mismos. Es necesario considerar los métodos que sean más asequibles y “humanos”. Por lo tanto, el audiólogo y el clínico deben escoger con cuidado los estudios con los que obtendrán los datos más útiles, con coste y molestias para el enfermo menores.

En este capítulo repasaremos los métodos de monitorización audiológica de ototoxicidad más habituales y sus características, con los que cuenta el clínico para investigar la existencia de ototoxicidad medicamentosa (Tabla VIII).

TABLA VIII. OTOTOXICIDAD / MÉTODOS DE MONITORIZACIÓN

- Audiometría Tonal Convencional
- Audiometría de Alta Frecuencia
- Potenciales Evocados Auditivos
- Otoemisiones Acústicas Provocadas (OEAP):
 - Por estímulos transitorios (TEOAE)
 - Productos de Distorsión Acústica (DPOAE)

1. AUDIOMETRÍA TONAL CONVENCIONAL

Desde el punto de vista histórico, la evaluación seriada de ototoxicidad medicamentosa ha consistido en la medición de los umbrales de tonos puros en las frecuencias de 250 a 8000 Hz. Esta monitorización es necesaria y esencial para medir el umbral en las frecuencias conversacionales (500-2000 Hz).

El punto más controvertido de esta exploración, es la selección de los criterios que valoren cambios auditivos significativos. Por norma, la variación entre una audiometría y la siguiente en cuanto a umbrales, no debe de exceder de 5 dB HL.

La primera consideración que hemos de tener presente al hacer referencia a resultados y equiparlos con los de otros estudios, es la definición de ototoxicidad que se ha utilizado.

Informes iniciales a este respecto sugirieron que cambios de umbral que se excedieran de 15 dB en una o más frecuencias (Reddel, 1982), o de 20 dB en una sólo frecuencia, señalaban cambios importantes. Vermoken en 1983 definió como ototoxicidad, las pérdidas auditivas de 10 o más dB en tres frecuencias, así como una caída de 15 dB o más en una sólo frecuencia. Melamed (1985), la consideraba cuando existían pérdidas de 10 o más dB en dos frecuencias como mínimo.

Posteriores estudios demostraron que era fácil superar estos criterios, incluso en personas que no recibían medicación ototóxica (Brummett, 1990).

De esta manera, podemos considerar que la Audiometría Tonal Convencional como método subjetivo de monitorización audiológica de ototoxicidad, tiene el inconveniente de no explorar frecuencias > de 8000 Hz,

que son precisamente las primeras en verse afectadas, y por consiguiente no será de utilidad para la detección precoz de este efecto nocivo. Además hemos de tener en cuenta que los fármacos ototóxicos afectan en primer lugar las CCE, y la Audiometría Convencional explora esencialmente la función de sensibilidad auditiva de las CCI al examinar las vías aferentes que hacen sinapsis con dichas células (Collet, 1990).

Si que tendrá interés su utilización de cara a cuantificar las pérdidas en las frecuencias conversacionales (500-2000 Hz).

2. AUDIOMETRÍA DE ALTA FRECUENCIA

Se define como la medida de los umbrales auditivos por encima de los 8000 Hz (10.000-20.000 Hz).

Aunque inicialmente su realización tenía alguna dificultad en lo referente a la transducción y calibración de los estímulos sonoros, hoy en día gracias a los avances tecnológicos su práctica no es más difícil de realizar que la audiometría convencional.

En estudios seriados de monitorización en busca de ototoxicidad en los que se necesita la práctica repetida de esta exploración, es importante para obtener resultados exactos, que la variabilidad del sujeto explorado sea pequeña, porque los resultados iniciales obtenidos en cualquier paciente han de servir de referencia con respecto a él mismo.

El patrón usual de degeneración coclear de la base hacia el ápex que se observa con los agentes ototóxicos, provoca un déficit auditivo inicial neurosensorial en la banda de altas frecuencias, que termina por afectar las frecuencias más bajas.

La ventaja principal de la Audiometría de Alta Frecuencia, es que los cambios producidos por encima de los 8000 Hz aparecen más precozmente que las modificaciones que detecta la audiometría convencional (250-8000 Hz). Por tal motivo, es posible alertar al clínico y paciente respecto a las variaciones ototóxicas que pueden surgir antes que se alteren las frecuencias conversacionales y así poder modificar el protocolo terapéutico. Si es imposible cambiar esta pauta a pesar de los cambios auditivos tóxicos, el empleo de la Audiometría de Alta Frecuencia, al permitirnos detectar cambios incipientes, puede ayudar a preparar al enfermo de cara a la inminente pérdida auditiva.

Los datos de la Audiometría de Alta Frecuencia nunca deben interpretarse de forma aislada, ni sustituir a la Audiometría Convencional, ya que muchos enfermos no cuentan con una capacidad auditiva de altas frecuencias suficiente para definir los umbrales de las mismas. Además, al realizar esta exploración no se evalúan las frecuencias esenciales para la comunicación.

El explorador y el clínico no deben suponer que cualquier alteración de las altas frecuencias, sea necesariamente de origen neurosensorial. En pacientes inmunodeprimidos por quimioterápicos y en personas con infecciones moderadas o graves que reciben aminoglucósidos, pueden surgir otitis medias. La Audiometría de Alta Frecuencia comprende sólo la conducción aérea y no ósea, por lo que es recomendable realizar una otoscopia e impedanciometría siempre que se observen cambios de los umbrales en esta prueba.

La variabilidad de la ototoxicidad entre uno y otro paciente en relación con los diversos agentes, es un hecho conocido, como ya hemos descrito. La pérdida auditiva ototóxica típica es simétrica y se origina en la banda de las altas

frecuencias, pero en algunos pacientes puede comenzar en las frecuencias intermedias o ser asimétrica. Ello justifica una práctica completa y global en los estudios que busquen la existencia de ototoxicidad.

Como ocurre con la Audiometría Convencional, es de gran trascendencia la selección de los criterios de cambios significativos de umbrales: Valente et al, en 1992, sugieren que modificaciones que excedan 10 dB en 8000 a 14.000 Hz. o que superen los 15 dB en 16.000 a 20.000 Hz pueden indicar cambios verdaderos en la sensibilidad auditiva. Otros autores (Dreschler, 1989) indican que para trabajos clínicos, pudiera bastar la evaluación seriada en 12.000-14.000 Hz en pacientes que reciben CDDP, para acortar el tiempo de realización de la prueba.

Diversas investigaciones han señalado la utilidad clínica de la Audiometría de Alta Frecuencia para identificar los efectos ototóxicos del CDDP y los aminoglucósidos y la han comparado con otras técnicas audiológicas: Umbrales de los Reflejos Estapediales, Audiometría Convencional y Audiometría Vocal (Fausti, 1984 y 1994; Park, 1996; Fausti, 1998).

De ellas podemos extraer las siguientes reflexiones:

- La mayoría de enfermos estudiados (> 97 %), presentan cambios significativos en por lo menos un test de los citados, cuando el fármaco tiene efectos acumulativos, como ocurre con el CDDP.

- El test con mayor sensibilidad para ototoxicidad, de los señalados con anterioridad, es la Audiometría de Alta Frecuencia, sin necesidad de que la dosis acumulada del fármaco sea excesivamente alta, pero tiene la desventaja de no medir los cambios en las frecuencias conversacionales, aunque detecta las pérdidas auditivas más precozmente.

- Los umbrales de los Reflejos Estapediales y la Audiometría Tonal Convencional entre 3 y 8 kHz, tienen menor sensibilidad. Ésta aumenta y puede equipararse a la de la Audiometría de Alta Frecuencia, cuando las dosis acumulativas del medicamento son muy altas.

- La Audiometría Convencional entre 250 Hz y 2000 Hz, no muestra cambios significativos de ototoxicidad. Por lo tanto su utilidad es casi nula.

- La única ventaja que presenta la medida de los umbrales de los Reflejos Estapediales con respecto a los otros tests, es que es un método objetivo. Sin embargo es el menos sensible, ya que puede influenciarse por la existencia de patología de oído medio.

- La cualidad de la Audiometría Convencional es que detecta cambios en las frecuencias conversacionales, pero no revela los cambios iniciales que afectan a las frecuencias muy altas.

- La Audiometría Convencional junto a la de Alta Frecuencia, tienen el inconveniente de ser pruebas subjetivas.

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

El uso de los Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral para la detección de ototoxicidad, como prueba de audiometría objetiva, tiene su indicación en determinados pacientes sometidos a tratamiento ototóxico:

Lactantes y niños de corta edad en los que no podemos medir umbrales auditivos con una audiometría subjetiva, o bien en adultos muy deteriorados físicamente en los que sea imposible su colaboración para obtener una respuesta con la audiometría convencional o de alta frecuencia.

TABLA IX. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

Ventajas

Prueba objetiva

Reproducible

No se altera con la sedación, la anestesia o el ruido de fondo

Alta sensibilidad

Nos permite obtener un umbral auditivo para frecuencias agudas

Limitaciones

Ausencia de selectividad frecuencial

No proporciona información en frecuencias graves

El “click” de estimulación sólo ofrece información en 2000 y 4000 Hz

La utilización de los Potenciales Evocados Auditivos en la monitorización de ototoxicidad tiene las siguientes características:

Entre sus **ventajas** destacamos:

- Prueba objetiva, que no requiere colaboración del paciente
- Fácilmente reproducible
- No se altera con la sedación, la anestesia o el ruido de fondo
- Es altamente sensible
- Nos permite buscar y obtener un umbral auditivo para las frecuencias agudas, definido como la intensidad de estimulación menor con la que se detecte la onda V.

Las principales **limitaciones** de los Potenciales Evocados Auditivos son:

- Ausencia de selectividad frecuencial
- No proporciona información sobre la audición en frecuencias graves: El “click” de estimulación ofrece información fundamentalmente para frecuencias de 2000-4000 Hz. Para éstas, el umbral objetivo es aproximadamente 10 dB superior al umbral subjetivo.

Otro dato a tener en cuenta, es que el estudio de la contribución coclear de los Potenciales Evocados Auditivos, nos informa del perfil de la curva audiométrica en las frecuencias agudas. En efecto, está establecido por diversos autores (Eggermont & Don, 1980), que las neuronas cocleares en las que se origina la onda I, no hacen sinapsis con las mismas CCI, que las neuronas cocleares que tienen como origen la onda V.

La contribución coclear de la onda I es más basal que la de la onda V.

Varios trabajos sugieren que el acortamiento del intervalo I-V en determinadas sorderas endococleares por un alargamiento de la latencia de la onda I, podría estar ligado a la pérdida auditiva en las frecuencias más elevadas sin un alargamiento homogéneo de la latencia de la onda V. El estudio comparativo con Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral de los dos oídos en una hipoacusia endococlear asimétrica, informa pues sobre el perfil de la curva audiométrica para las frecuencias agudas (Collet, 1990; Ravi, 1995).

La consulta de la bibliografía sobre la utilidad de este método para la detección de ototoxicidad por fármacos, se puede resumir en estos puntos:

- Cambios en la latencia de la onda I (alargamiento) y en la morfología de los Potenciales Evocados Auditivos, se observan en casi todos los oídos (95%) sometidos a tratamiento ototóxico (Fausti, 1993; Ravi, 1995).

- El uso de Potenciales Evocados Auditivos en la gama de altas frecuencias (8-14 kHz), identifica la mayoría de cambios ototóxicos precoces.

- Los Potenciales Auditivos de alta frecuencia son significativamente más eficaces que los Potenciales Auditivos evocados por clicks, para la detección precoz de ototoxicidad (Fausti, 1992).

4. OTOEMISIONES ACÚSTICAS (OEA)

Las Otoemisiones son señales acústicas generadas en el oído interno. Las podemos registrar en el CAE de forma espontánea: Otoemisiones Acústicas Espontáneas (SOAE), o tras aplicar un estímulo acústico: Otoemisiones Acústicas Provocadas (OEAP). Los datos disponibles hoy en día hacen pensar que su origen está en las CCE.

La utilización de fármacos ototóxicos como los aminoglucósidos, el cisplatino y otros antineoplásicos, la furosemida o la quinina, puede afectar la integridad de las CCE del oído interno. Como el origen y las características de las Otoemisiones Acústicas están en relación con la función micromecánica de estas células, podemos esperar que esta técnica audiológica refleje la influencia que sobre las mismas ejercen los agentes ototóxicos. De esta manera, la monitorización con Otoemisiones Acústicas, puede ser un método válido para la identificación precoz y posible prevención de la ototoxicidad de ciertas drogas (Probst, 1993).

Las Otoemisiones Acústicas Provocadas (**OEAP:TEOAE y DPOAE**), son las que en clínica se utilizan para valorar y monitorizar la función de la cóclea cuando ésta es agredida por ciertos medicamentos.

Las **ventajas** (Tabla X) de su empleo van a depender de las características generales y comunes de ambos tipos de otoemisión:

- Son técnicas no invasivas, fáciles de medir y objetivas
- Requieren breves periodos de registro y examen
- Tienen alta rentabilidad test/retest

- Son altamente sensibles a las modificaciones provocadas en la cóclea por los diversos agentes nocivos

- Están presentes en oídos normales con una incidencia del 96-100 %, y reducidas o ausentes en oídos patológicos.

Como cualquier otro método audiológico, se requiere la realización de un control previo a la toma del fármaco, para que nos sirva de referencia en los sucesivos exámenes.

TABLA X. VENTAJAS DE LAS OTOEMISIONES ACÚSTICAS
--

Técnica no invasiva, fácil de medir y objetiva

Cortos períodos de registro y examen

Gran sensibilidad a modificaciones cocleares

Presentes en oídos normales: Incidencia del 96-100 %

Reducidas o ausentes en oídos patológicos

4.1. MONITORIZACIÓN CON TEOAE

El uso de TEOAE representa una forma ecuánime y sensible de monitorizar cambios en la función de las CCE, comparable a otras técnicas como la Electrocoqueografía, los Potenciales Evocados Auditivos o la Audiometría Tonal Convencional.

La utilización de TEOAE en la valoración de la ototoxicidad por fármacos, puede recogerse revisando diversos trabajos encontrados en la bibliografía:

- En un estudio realizado en 12 pacientes que recibieron una dosis total de 300 mg/m² de cisplatino, se comprobó que en el 86 % de los oídos se provocaron disminuciones de la amplitud de las TEOAE, con pérdidas medias del 13 % al final del tratamiento. Los umbrales de la audiometría convencional aumentaron en el 50 % de los oídos (Beck, 1992).

- Un trabajo en niños sometidos a tratamiento con cisplatino, nos indica un deterioro de las amplitudes de las TEOAE en todos los pacientes (Zorowka, 1993).

- Hotz et al. (1994), encontraron disminuciones significativas de la amplitud y reproductibilidad de este tipo de otoemisión en pacientes que estaban recibiendo amikacina, reducciones que estaban en función de las dosis, intervalo de administración y días de tratamiento: Los cambios más notables los encontraron en aquellos enfermos que llevaban más días de terapia. Observaron además una tendencia en la recuperación de las TEOAE provocadas por clicks y no en las TEOAE provocadas por estímulos tipo “tone burst” de 4 kHz, una vez transcurrido cierto tiempo tras finalizar el tratamiento, lo que conforma la

idea de una mayor susceptibilidad de las células ciliadas de la parte basal de la cóclea, ya que el estímulo empleado en las TEOAE provocadas por “tone burst” de 4 kHz concentra toda su energía en una estrecha banda de frecuencias (frecuencias altas), mientras que en las TEOAE provocadas por clicks, la energía del estímulo es distribuida por todo el espectro frecuencial.

Los mismos autores han podido demostrar, que en el estudio de la otoemisión por banda de frecuencias de las TEOAE provocadas por clicks, hay una disminución de la amplitud y reproductibilidad que afecta sobre todo a las frecuencias agudas.

- En 1995, Furst comprobó en 10 pacientes tratados con 1 gramo de estreptomicina /día durante un mes, cómo en 14 de los 20 oídos examinados, se producía una disminución significativa de las amplitudes de las TEOAE, mientras que los umbrales de la audiometría tonal no mostraban fluctuaciones a efectos estadísticos.

Las **limitaciones** (Tabla XI) de esta técnica en la monitorización de ototoxicidad por fármacos, son las siguientes:

TABLA XI. LIMITACIONES DEL USO CON TEOAE

Rango frecuencial analizado limitado: Frecuencias medias
No informan de la especificidad frecuencial
No se registran en hipoacusias > de 30 dB HL
Su registro está influenciado por el ruido de fondo

- El rango frecuencial que analizan las TEOAE es limitado (frecuencias medias), siendo las frecuencias agudas las primeras en verse afectas en el caso de ototoxicidad medicamentosa (Bonfils,1990).

- Las TEOAE son incapaces de proporcionar una buena información de la especificidad frecuencial, ya que el click de estimulación es una señal de banda ancha que estimula la totalidad de la cóclea (Kemp, 1990).

- En las personas con hipoacusia preexistente que sea > 30 dB HL, al hacer el control inicial, posiblemente ya no detectemos TEOAE, por lo que en estos casos carecería de valor su registro (Lonsbury-Martin, 1993).

4.2. MONITORIZACIÓN CON DPOAE

El registro de DPOAE está ampliamente aceptado como un método de gran valor para evaluar la patología coclear, dada su especificidad frecuencial, lo que confiere la posibilidad de estudiar diferentes áreas cocleares variando las características de frecuenciales de los tonos primarios de estimulación.

Podemos encontrar experimentos en animales y humanos que hacen alusión a la aplicación de este test como método de control de ototoxicidad:

- La administración de salicilatos disminuye la amplitud de los DPOAE (Lonsbury-Martin, 1991).

- Los aminoglucósidos disminuyen los DPOAE en cobayos, efecto que se potencia cuando se combina su uso con diuréticos que actúan en el asa de Henle (Whitehead, 1992).

- En pacientes tratados con cisplatino se detectaron cambios en los DPOAE que fueron más precoces y con una mayor sensibilidad que con la audiometría convencional (Ozturan, 1996).

Las **ventajas** (Tabla XII) de utilizar los DPOAE en la monitorización auditiva de ototoxicidad, son mayores que las de TEOAE por diversos motivos:

- Su especificidad frecuencial.
- Con los DPOAE es posible estudiar un número mayor de frecuencias (0.5-8 kHz) con una adecuada selección de los tonos primarios.

- Debido al amplio rango dinámico de los DPOAE en el crecimiento de la amplitud de la respuesta en función de la intensidad del estímulo (Curvas de entrada / salida: E/S), podremos analizar la función coclear en intensidades de estimulación umbral y supraumbral.

- Los DPOAE se pueden registrar en oídos con hipoacusias de hasta 45-55 dB HL.

- Podemos obtener registros válidos de DPOAE en hipoacusias neurosensoriales que provocan la desaparición de TEOAE.

TABLA XII. VENTAJAS DEL USO CON DPOAE
--

Selectividad y especificidad frecuencial

Amplio rango frecuencial: 500-8000 Hz

Se pueden registrar en hipoacusias de hasta 45-55 dB HL

Se registran en hipoacusias neurosensoriales que provoquen la desaparición de TEOAE

No obstante hay que ser cuidadoso en cuanto a la intensidad de los tonos primarios: Si se utilizan estímulos de gran intensidad para evocar DPOAE, se puede perder sensibilidad para detectar cambios cocleares mínimos (Bonfils, 1992 y 1994; Berninger, 1995).

Como cualquier tipo de otoemisión, el registro de DPOAE está influenciado negativamente por el ruido de fondo.

IV. OBJETIVOS

Los **objetivos** que plantea esta tesis doctoral, son los siguientes:

1. Demostrar la utilidad de los Productos de Distorsión Acústica (DPOAE) como método objetivo de monitorización y de detección precoz de la ototoxicidad por fármacos.

2. Comparar las ventajas que tiene su utilización con respecto a técnicas audiológicas subjetivas como la Audiometría Tonal Convencional.

3. Ver de que manera varían y se reducen las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2 en los Audiogramas de Productos de Distorsión (DP-Gramas) conforme los pacientes van recibiendo la medicación ototóxica y su equiparación con los cambios de umbrales en la Audiometría Tonal Convencional.

4. Observar la influencia que sobre su registro puedan tener factores como la existencia de una Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusia) previa.

5. Comprobar si existen diferencias entre los dos grupos de pacientes a estudio (Grupo de la Tobramicina y Grupo de Cisplatino), que nos permitan evidenciar que fármaco (a la dosis en que ha sido administrado), ha ejercido mayores modificaciones en el registro de DPOAE y por lo tanto cual de ellos ha afectado en mayor medida la micromecánica coclear.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1. POBLACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Esta investigación la hemos llevado a cabo en pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valencia que iban a tomar por diversos motivos, dos tipos distintos de fármacos ototóxicos: Tobramicina y Cisplatino.

Todas las personas incluidas en el estudio cumplían los siguientes **requisitos generales** para poder ser incluidos en la muestra:

- Ausencia de patología otológica inflamatoria, aguda o crónica.
- No exposición habitual a ambientes ruidosos.
- Otoscopia: Membranas timpánicas íntegras y sin signos de retracción o esclerosis.
- Impedanciometría: Timpanograma tipo A y presencia de Reflejos Estapediales ipsi y contralaterales.

1.1.1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

Los pacientes del grupo de la Tobramicina procedían de la sala de Otorrinolaringología y presentaban diversos procesos infecciosos o bien se les iba a administrar este antibiótico como pauta profiláctica en una intervención quirúrgica.

- *Número de oídos*: Es de 40, procedentes de 20 enfermos (n = 40).

- *Edad*: La edad media global es de 48 años, dentro de un rango que abarca desde los 41 hasta los 63 años. En los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial la media de edad es de 59 años.

- *Sexo*: 4 mujeres y 16 varones.

- *Umbrales audiométricos previos al tratamiento*: Hemos dividido a los pacientes en:

- *Pacientes Normooyentes*: 10 individuos: 20 oídos. Consideramos en este caso unos umbrales ≤ 20 dB HL en todas las frecuencias de la audiometría tonal: de 250 a 8000 Hz.

- *Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias)*: 10 individuos: 20 oídos. En este caso consideramos que por lo menos una frecuencia de la audiometría tonal tenga unos umbrales > 20 dB HL (Tabla XIII).

- *Dosis y forma de administración*: A cada enfermo se le suministraron 100 mg/8 horas de Tobramicina por vía intramuscular, durante una semana.

Hz	Media	σ	Máximo	Mínimo
250	31,11	9,78	60	20
500	32,22	13,95	65	20
1000	36,11	17,36	70	20
2000	41,66	21,28	70	20
4000	64,72	17,94	90	20
8000	71,66	14,85	95	40

TABLA XIII. Umbrales audiométricos promediados (dB HL) de los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial. Grupo de la Tobramicina

1.1.2. GRUPO DEL CISPLATINO

Los pacientes del grupo del Cisplatino provenían del servicio de Oncología Médica e iban a recibir este antineoplásico como tratamiento de diversos tumores malignos (Tabla XIV).

- *Número de oídos:* Es de 50, procedentes de 25 enfermos (n = 50).

- *Edad:* La edad media global es de 44 años, oscilando entre 28 y 65 años.

- *Sexo:* 6 mujeres y 19 varones.

- *Dosis y forma de administración:* Cada enfermo recibió 100 mg/m² de Cisplatino por ciclo de tratamiento y durante tres ciclos consecutivos, siendo el intervalo de tiempo entre los mismos de 3 semanas. El compuesto estaba diluido en suero fisiológico y se administró por vía endovenosa.

- *Tipos de tumores:*

Tipos de tumores	Número
Carcinoma de pulmón	9
Carcinoma de ovario	4
Carcinoma suelo de boca	3
Carcinoma de amígdala	2
Carcinoma de lengua	2
Seminoma	2
Carcinoma de mama	2
Carcinoma Gl. submaxilar	1

TABLA XIV. Tipos de tumores. Grupo del Cisplatino

- *Umbrales audiométricos previos al tratamiento:* Siguiendo los mismos criterios que antes, tenemos:

- *Pacientes Normooyentes:* 10 individuos: 20 oídos.

- *Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias):* 15 individuos: 30 oídos, cuyos umbrales audiométricos promediados en dB HL son (Tabla XV). La media de edad de este grupo es de 57 años:

Hz	Media	σ	Máximo	Mínimo
250	29,42	11,34	55	15
500	28,46	12,31	65	15
1000	25,76	17,01	70	10
2000	35	19,13	80	10
4000	50	19,39	80	15
8000	59,03	20,64	100	15

TABLA XV. Umbrales audiométricos promediados (dB HL) de los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial. Grupo del Cisplatino.

1.2. SISTEMAS DE REGISTRO

Todos los pacientes fueron sometidos al siguiente protocolo exploratorio en cada uno de los controles realizados:

- **Otoscofia:** Se realizó una otoscopia óptica para descartar patología del oído externo y medio, así como para limpiar adecuadamente el CAE.

- **Audiometría Tonal Liminar Convencional** en las frecuencias de 250-8000 Hz. Se utilizó para ello un audiómetro modelo Amplaid-455.

- **Impedanciometría:** Para obtener las curvas timpanométricas y los reflejos estapediales empleamos el impedanciómetro modelo Amplaid-720.

- **Registro de DPOAE: DP-Gramas** o Audiogramas de Productos de Distorsión. Para registrar este tipo de Otoemisiones Provocadas, dispusimos del Analizador Otodinámico ILO 92.

1.3. SISTEMA DE REGISTRO DE DPOAE

El término Analizador Otodinámico fué introducido por David Kemp y Peter Bray en el Instituto de Laringología y Otología de la University College de Londres.

Un analizador otodinámico es un sistema capaz, tras estimular la cóclea con un estímulo acústico, de analizar los sonidos que se pueden registrar en el CAE y extraer de ellos aquéllos que sean verdaderamente generados en el oído interno, diferenciándolos del ruido contaminante, para poder ser representados de una forma eficaz y así poder determinar el estado dinámico de los mecanismos periféricos de la audición.

El Analizador Otodinámico ILO 92 consta de los siguientes elementos (Figura 7):

- **Software:** Para el control del mismo hemos utilizado el programa ILO 92 que es una versión actualizada del ILO 88. Está instalado en un ordenador PC compatible. Es de manejo fácil, ya que dispone de un sistema de menús extensibles que nos facilita el proceso de registro de los datos, permitiéndonos almacenar y recuperar los registros del disco duro del ordenador, así como modificar algunos parámetros de realización de la prueba según nos interese.

- **Hardware:** Compuesto por:

- Una *sonda acústica* con dos altavoces emisores de estímulos y un micrófono receptor de bajo ruido y alta sensibilidad que se ajusta en el CAE.

- *Tarjetas de procesado de la señal:* Tanto generadoras de estímulos como analizadoras de respuestas. Pueden estar situadas en una caja individualizada o integradas en el interior del ordenador. Una de ellas es la encargada de generar los estímulos capaces de provocar un DPOAE, mientras que la otra tiene como función recoger esta emisión en forma de energía acústica generada en la cóclea y acondicionarla de forma que pueda ser representada de forma objetiva y eficaz. Ambas tarjetas disponen de memoria de acceso aleatoria (RAM) y convertidor analógico digital (ADC). En ellas pues, se digitaliza la información, se almacena y se procesa en la memoria.

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



Figura 7: Sistema de registro de DPOAE:

- 1. Sonda acústica con dos altavoces emisores y un micrófono receptor**
- 2. Tarjetas generadoras de estímulos y analizadoras de respuestas**
- 3. Ordenador PC compatible**
- 4. Software: ILO 92**
- 5. Cabina audiométrica insonorizada**

Desde que se produce el estímulo hasta que obtenemos el registro de DPOAE, acontecen los siguientes pasos:

- Previamente al registro de los datos y tras haberse iniciado la estimulación continua, el programa realiza una **rutina de comprobación** de los estímulos emitidos y del ruido ambiente existente, suministrándonos datos sobre las características del estímulo en relación con el acoplamiento de la sonda en el CAE y el ajuste del nivel de aceptación / rechazo de las emisiones con respecto al ruido ambiente. En la medida que ambas relaciones se aproximen a un valor ideal, se conseguirán realizar registros de gran calidad en un tiempo mínimo. Cuando el operador considera que las características del estímulo y el ruido ambiente son adecuados, voluntariamente inicia el proceso de estimulación y de registro de respuestas.

- **Generación de la señal de estimulación:** Por medio de un sintetizador de dos canales, se generan dos tonos puros f_1 y f_2 separadamente. Estos dos estímulos primarios son llevados al CAE y mezclados acústicamente, para lo cual la salida se sitúa y estabiliza por medio de un adaptador parecido al utilizado en la impedanciometría. La relación entre ellos es constante ($f_2 > f_1$), así como las intensidades ($I_1=I_2$).

- La **respuesta** recogida por el micrófono receptor es llevada a un analizador de señales o preamplificador.

- **Análisis de la respuesta:** En el analizador de la respuesta se hace una extracción de los componentes armónicos de la misma, para medir exclusivamente la amplitud del denominado tono de distorsión cúbico situado en la frecuencia definida por la fórmula **$2f_1-f_2$** .

1.4. TIPOS DE RESPUESTA OBTENIDA

A cada persona estudiada y en cada uno de los controles, se le realizó un **DP-Grama** o Audiograma de Productos de Distorsión.

Un DP-Grama (Figura 8) es la representación gráfica de las amplitudes de los distintos Productos de Distorsión obtenidos, variando la frecuencia de los tonos primarios de estimulación cada 1/2 octava, mientras se mantiene constante la intensidad aplicada, que en nuestro estudio ha sido: $I_1=I_2= 75$ dB SPL.

Hemos realizado en el DP-Grama ocho puntos de análisis entre 700 y 6000 Hz, siendo $f_2>f_1$ y $f_2/f_1= 1.213$. De esta manera conseguimos unas curvas parecidas a los audiogramas convencionales.

Consideramos que existe un DPOAE, cuando la amplitud de la otoemisión registrada sea al menos 3 dB SPL mayor que el nivel de ruido.

El **Valor Neto** del Producto de Distorsión, se obtiene cuando a la amplitud obtenida le restamos el nivel de ruido: **Valor Neto: $(2f_1-f_2) - (\text{Ruido})$** .

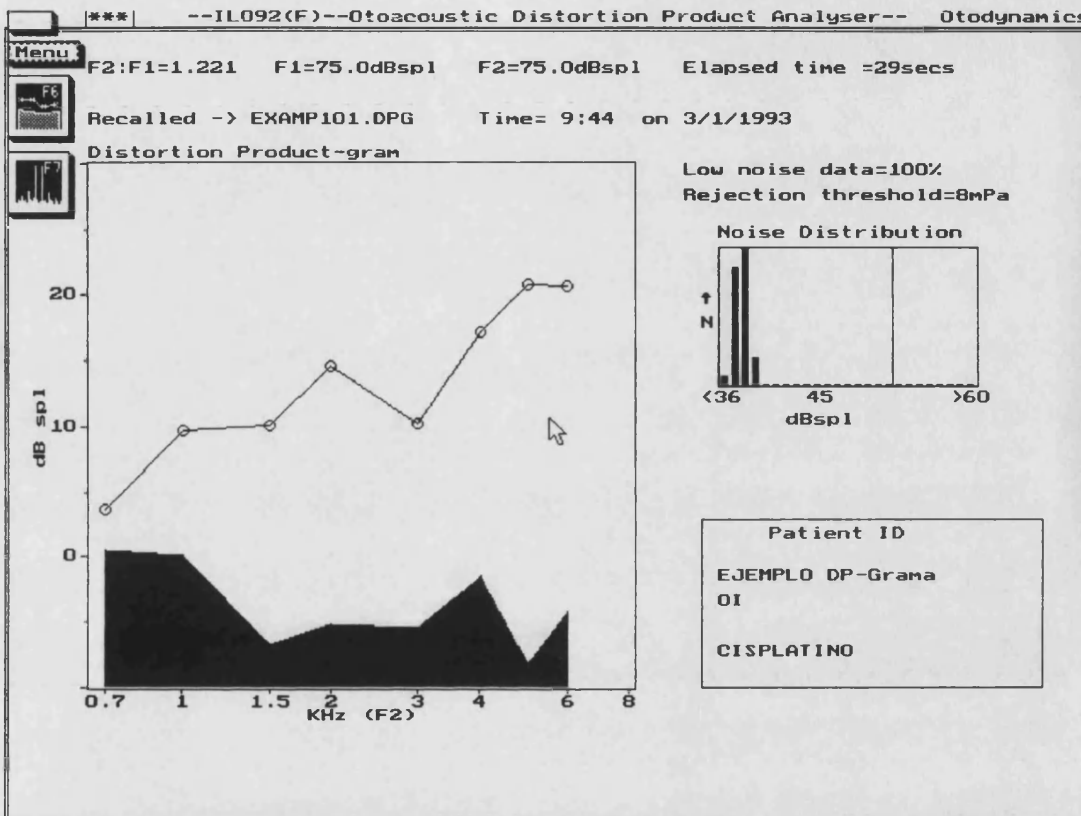


Figura 8: Ejemplo de DP-Grama con ocho puntos de análisis

Siendo: $f_2 > f_1$ y $f_2/f_1 = 1,213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL

En la línea superior aparecen representados las amplitudes de los distintos Productos de Distorsión $2f_1 - f_2$ generados.

El área inferior oscura representa los niveles de ruido

2. MÉTODOS

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Cuando nos planteamos la realización del presente trabajo, nuestra idea era la de verificar a partir del registro con DPOAE, la existencia de un daño coclear tras la toma de un fármaco ototóxico, e ir observando las modificaciones de las amplitudes este tipo de otoemisión en el tiempo. Es decir, utilizar esta técnica como método objetivo de monitorización audiológica y detección precoz de ototoxicidad medicamentosa, comparándola con la Audiometría Tonal Convencional, que es una exploración subjetiva.

Para ello nos basamos en las siguientes ideas fundamentales:

1. Los DPOAE son un método de examen de la función coclear, ya que representan una medida objetiva de la función micromecánica activa de las CCE
2. Exploran diferentes áreas de la cóclea
3. De forma general, los fármacos ototóxicos afectan preferentemente las CCE del Órgano de Corti.
4. Por lo tanto, el registro de DPOAE en el tiempo, nos puede servir para monitorizar de forma objetiva la ototoxicidad por fármacos.

Para conseguir nuestro propósito, en una población sometida a tratamiento ototóxico, realizamos a cada uno de los individuos un registro previo con DPOAE, y posteriormente conforme los pacientes iban tomando la droga, controles periódicos sucesivos, analizando las variaciones acontecidas.

De igual manera se procedió con la obtención de una Audiometría tonal Convencional, en el mismo momento en que se registraban DPOAE.

2.2. PROTOCOLO EN LA RECOGIDA DE DATOS

2.2.1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

En cada uno de los 40 oídos evaluados, hemos empleado la siguiente sistemática (Figura 9):

- CONTROL PREVIO AL TRATAMIENTO:

- a: Otoscopia, Audiometría Tonal Liminar y Timpanometría con Reflejos Estapediales.

- b: Registro de **DPOAE 2f1-f2:**

DP-Gramas: $f_2 > f_1$; $f_2/f_1 = 1.213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL.

Obtención de ocho puntos frecuenciales entre 700-6000 Hz.

- TOMA DE TOBRAMICINA:

Se administró a cada enfermo una dosis de 100 mg / 8 h. durante una semana, por vía intramuscular.

- CONTROL POSTERIOR AL TRATAMIENTO:

Tras finalizar la semana de tratamiento, se realizó el mismo protocolo exploratorio que en el control previo:

- a: Otoscopia, Audiometría Tonal Liminar y Timpanometría con Reflejos Estapediales.

- b: Registro de **DPOAE 2f1-f2:**

DP-Gramas: $f_2 > f_1$; $f_2/f_1 = 1.213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL

Obtención de ocho puntos frecuenciales entre 700-6000 Hz.

CONTROL PREVIO:

- **Otoscopia. Audiometría tonal**
Timpanometría y Reflejos Estapediales.
- **DPOAE 2f1-f2: DP-Gramas**



TOMA DE TOBRAMICINA:

100 mg / 8h / 1 semana



CONTROL POSTERIOR:

- **Otoscopia. Audiometría tonal**
Timpanometría y Reflejos Estapediales.
- **DPOAE 2f1-f2: DP-Gramas**

Figura 9: Protocolo de la recogida de datos.

Grupo de la Tobramicina

2.2.2. GRUPO DEL CISPLATINO

Los 50 oídos de este grupo siguieron esta metódica (Figura 10):

- CONTROL PREVIO AL TRATAMIENTO:

- a: Otoscopia, Audiometría Tonal Liminar y Timpanometría con Relejos Estapediales.

- b: Registro de **DPOAE 2f1-f2:**

DP-Gramas: $f_2 > f_1$; $f_2/f_1 = 1.213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL.

Obtención de ocho puntos frecuenciales entre 700-6000 Hz.

- TOMA DEL PRIMER CICLO DE CISPLATINO:

A cada enfermo se le suministraron 100 mg / m² de Cisplatino, disuelto en suero fisiológico, por vía intravenosa.

- CONTROL INTERMEDIO:

Una vez concluido este primer ciclo se realizó:

- a: Otoscopia, Audiometría Tonal Liminar y Timpanometría con Reflejos Estapediales.

- b: Registro de **DPOAE 2f1-f2:**

DP-Gramas: $f_2 > f_1$; $f_2/f_1 = 1.213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL.

Obtención de ocho puntos frecuenciales entre 700-6000 Hz.

- TOMA DEL SEGUNDO Y TERCER CICLOS DE CISPLATINO:

En cada uno de estos ciclos se administró la misma dosis de fármaco que en el primero: 100 mg / m². Entre el primer y segundo ciclo, así como entre el segundo y el tercero, transcurrió un período de tiempo de tres semanas.

- CONTROL FINAL:

Al terminar el tercer ciclo:

- a: Otoscopia, Audiometría Tonal Liminar e Impedanciometría.

- b: Registro de **DPOAE 2f1-f2:**

DP-Gramas: $f_2 > f_1$; $f_2/f_1 = 1.213$; $I_1 = I_2 = 75$ dB SPL.

Obtención de ocho puntos frecuenciales entre 700-6000 Hz.

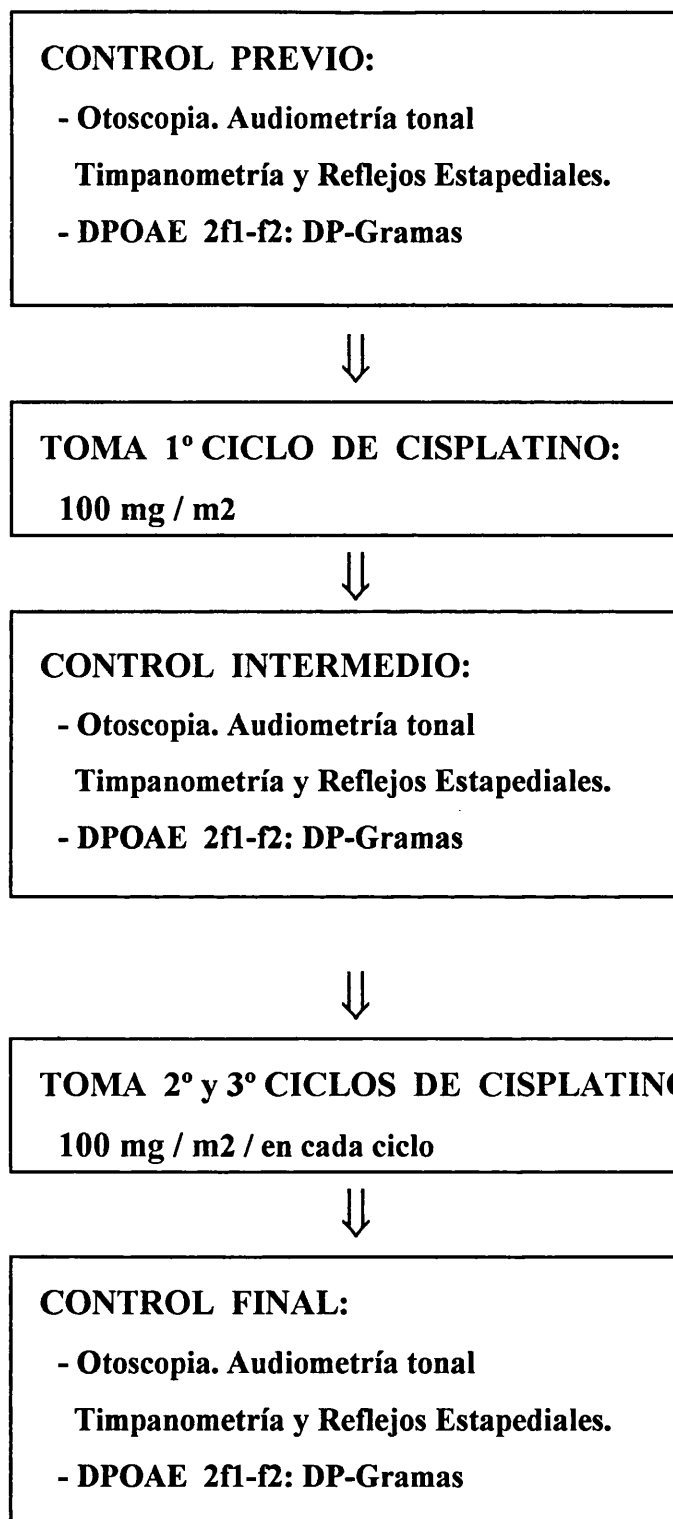


Figura 10: Protocolo de la recogida de datos. Grupo del Cisplatino

3. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se ha realizado mediante un ordenador personal tipo PC, utilizando la base de datos Excel Versión 5.0 y el programa estadístico SPSS Versión 6.3.1.

3.1. ESTUDIO ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

Tanto en los umbrales de la Audiometría Tonal, como en los valores de los parámetros de los DPOAE (Número de DPOAE, amplitudes, niveles de ruido y valor neto) y en cada uno de los controles, se han calculado los siguientes **estadísticos** para cada una de las variables analizadas:

- Media (**m**)
- Desviación standard (**σ**)
- Varianza de la muestra (**Var**)
- Valor máximo (**Max**)
- Valor mínimo (**Min**)
- Error standard de la media (**Sm**)

3.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO

Se ha realizado el test de la **Prueba t para medias de dos muestras apareadas** para comparar entre los distintos controles realizados, variables numéricas, como son:

- Las medias de los umbrales audiométricos (dB HL)
- Las medias de:
 - Las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2 (dB SPL)
 - Niveles de Ruido (dB SPL / 1σ)
 - Valor Neto: (2f1-f2) - (Ruido) (dB SPL)

Este test estadístico se ha utilizado tras verificar la distribución normal de las muestras y tratarse de grupos apareados, es decir, que los mismos individuos han sido sometidos a examen antes y después del tratamiento.

Los valores presentados han sido:

- Grados de libertad (**GL**)
- Valor de la t (**t**)
- Coeficiente de correlación
- Probabilidad asociada al test (**p**), considerando dicho valor estadísticamente significativo, cuando $p < 0,05$.

Cuando comparamos los resultados obtenidos entre dos grupos diferentes: Grupo de la Tobramicina / Grupo del Cisplatino, o Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, hemos realizado el test de la **Prueba t para medias de dos muestras independientes**, calculando los siguientes valores:

- Grados de libertad (**GL**)
- Valor de la t (**t**)
- Probabilidad asociada al test (**p**), considerando dicho valor estadísticamente significativo, cuando $p < 0,05$.

VI. RESULTADOS

I. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

Este grupo de pacientes está compuesto por:

TOBRAMICINA	NORMOOYENTES	H. NEUROSENSORIAL	TOTAL
Nº PACIENTES	10	10	20
Nº OÍDOS	20	20	40
%	50	50	100

1.1. UMBRALES DE LA AUDIOMETRÍA TONAL (dB HL)

1.1.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOYOYENTES:

TABLA XVI

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	12,91	5,41	29,35	20	5	1,56
500	13,33	4,92	24,24	20	5	1,42
1000	12,50	3,37	11,36	20	10	0,97
2000	13,75	3,76	14,20	20	10	1,08
4000	16,66	3,25	10,60	20	10	0,94
8000	17,91	2,57	6,62	20	15	0,74

1.1.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL (HNS):

TABLA XVII

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	31,11	9,78	95,75	60	20	2,30
500	32,22	13,95	194,77	65	20	3,28
1000	36,11	17,36	301,63	70	20	4,09
2000	41,66	21,28	452,94	70	20	5,01
4000	64,72	17,94	321,97	90	20	4,22
8000	71,66	14,85	220,58	95	40	3,50

1.1.3. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XVIII

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	14,58	4,98	24,81	20	5	1,43
500	15,00	3,69	13,63	20	10	1,06
1000	14,16	3,58	12,87	20	10	1,03
2000	15,41	2,57	6,62	20	10	0,74
4000	20,83	5,57	31,06	35	15	1,60
8000	20,41	5,82	33,90	30	10	1,68

1.1.4. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL (HNS):

TABLA XIX

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	31,38	9,67	93,54	60	20	2,27
500	33,05	13,51	182,76	65	20	3,18
1000	36,94	16,98	288,64	70	20	4,00
2000	42,50	22,24	494,85	75	20	5,24
4000	67,77	13,52	183,00	90	40	3,18
8000	73,05	13,84	191,58	95	40	3,26

1.2. AMPLITUDES DE DPOAE 2f1-f2 (dB SPL)**1.2.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:****TABLA XX**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	4,95	6,74	45,45	25,31	-1,70	1,94
1000	5,19	5,44	29,70	20,02	-2,10	1,57
1500	9,99	3,44	11,87	16,78	3,41	0,99
2000	10,05	4,04	16,38	16,20	2,30	1,16
3000	4,38	3,67	13,49	12,50	-0,40	1,06
4000	9,68	4,91	24,16	17,54	3,41	1,41
5000	13,72	5,12	26,27	24,92	7,21	1,47
6000	10,31	6,05	36,67	19,60	2,51	1,74

1.2.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS: TABLA XXI

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	4,93	3,07	9,45	11,50	1,30	0,72
1000	6,80	5,13	26,41	19,40	1,00	1,21
1500	10,61	5,83	34,07	22,40	2,20	1,37
2000	5,02	8,70	75,84	16,60	-9,80	2,05
3000	0,31	6,57	43,24	8,10	-12,40	1,55
4000	-10,27	12,55	157,56	9,90	-30,50	2,95
5000	-6,18	9,55	91,29	7,10	-24,90	2,25
6000	-11,01	8,54	73,08	4,20	-25,00	2,01

1.2.3. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES

NORMOOYENTES: TABLA XXII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-7,08	5,88	34,66	2,20	-19,70	1,69
1000	-4,91	5,99	35,89	5,90	-15,80	1,72
1500	-6,57	9,23	85,32	3,50	-21,40	2,66
2000	-5,05	4,38	19,20	2,90	-9,80	1,26
3000	-10,70	7,38	54,55	-0,30	-23,80	2,13
4000	-14,70	10,47	109,63	0,60	-30,50	3,02
5000	-7,37	5,74	32,95	3,40	-13,70	1,65
6000	-11,97	8,71	76,02	4,70	-25,00	2,51

1.2.4. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES CON HNS:

TABLA XXIII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-6,26	5,39	29,06	3,10	-13,40	1,27
1000	-4,59	5,05	25,50	6,40	-12,10	1,19
1500	-2,95	7,62	58,14	6,00	-15,30	1,79
2000	-4,56	7,07	50,09	9,30	-15,10	1,66
3000	-9,85	8,72	76,04	2,10	-23,90	2,05
4000	-11,28	7,75	60,17	3,40	-22,20	1,82
5000	-11,75	4,06	16,48	1,40	-18,90	0,95
6000	-15,31	5,01	25,10	-5,30	-19,90	1,18

1.3. NIVELES DE RUIDO (dB SPL / 1σ)

1.3.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XXIV

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,60	4,31	18,65	11,80	-3,50	1,24
1000	-1,15	5,15	26,61	14,30	-4,20	1,48
1500	-4,41	4,54	20,67	5,40	-10,20	1,31
2000	-4,18	4,58	20,99	4,00	-10,00	1,32
3000	-3,55	2,23	4,97	-0,30	-6,30	0,64
4000	-3,42	3,25	10,57	3,90	-9,30	0,93
5000	-4,05	3,94	15,58	2,40	-11,10	1,13
6000	-2,70	5,01	25,14	6,00	-9,00	1,44

1.3.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS: TABLA XXV

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,52	4,43	19,62	5,20	-12,20	1,04
1000	-2,36	3,03	9,18	0,90	-9,80	0,71
1500	-3,42	3,90	15,21	3,40	-9,20	0,91
2000	-3,00	3,19	10,22	2,30	-7,40	0,75
3000	-2,22	2,26	5,11	1,70	-5,40	0,53
4000	-4,92	5,60	31,39	2,90	-17,10	1,32
5000	-5,72	6,00	36,06	3,10	-16,70	1,41
6000	-6,35	4,96	24,62	-2,80	-18,30	1,16

1.3.3. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES

NORMOOYENTES: TABLA XXVI

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	1,40	4,02	16,20	8,30	-4,00	1,16
1000	0,18	1,76	3,10	4,30	-1,80	0,50
1500	-5,83	3,73	13,93	2,30	-9,30	1,07
2000	-4,88	2,04	4,16	-1,50	-7,40	0,58
3000	-3,11	2,27	5,15	1,80	-4,90	0,65
4000	-4,32	3,83	14,70	0,90	-10,60	1,10
5000	-4,53	4,87	23,76	3,60	-10,60	1,40
6000	-3,50	6,50	42,29	2,80	-14,70	1,87

1.3.4. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES CON HNS:

TABLA XXVII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-0,61	4,54	20,69	5,20	-9,20	1,07
1000	-1,16	4,35	18,98	5,40	-8,40	1,02
1500	-2,35	4,19	17,59	5,20	-8,70	0,98
2000	-3,21	3,93	15,45	2,90	-10,10	0,92
3000	-1,94	2,31	5,34	1,30	-6,30	0,54
4000	-6,74	4,98	24,86	0,30	-13,70	1,17
5000	-6,26	3,39	11,52	1,20	-12,50	0,80
6000	-6,87	5,51	30,37	-1,20	-17,00	1,29

1.4. VALOR NETO : ($2f_1-f_2$) - (Ruido); (dB SPL)

1.4.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XXVIII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	6,70	7,37	54,45	28,81	0	2,13
1000	7,30	5,99	35,97	22,42	0	1,73
1500	14,40	5,76	33,28	20,90	4,21	1,66
2000	14,24	3,57	12,75	19,80	8,70	1,03
3000	7,93	2,63	6,95	13,10	5,19	0,76
4000	13,11	6,19	38,32	24,24	4,86	1,78
5000	17,78	7,67	58,89	33,22	4,81	2,21
6000	13,08	8,98	80,70	28,60	0	2,59

1.4.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS: TABLA XXIX

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	6,45	5,04	25,46	22,50	0,60	1,18
1000	9,16	7,29	53,22	26,00	2,30	1,71
1500	14,04	4,46	19,91	20,50	5,10	1,05
2000	9,07	7,23	52,30	18,80	0	1,70
3000	4,32	4,74	22,49	12,50	0	1,11
4000	2,48	4,96	24,69	14,90	0	1,69
5000	2,52	4,51	20,49	16,70	0	1,06
6000	2,46	5,10	26,01	15,40	0	1,20

**1.4.3. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES
NORMOOYENTES: TABLA XXX**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,30	1,03	1,08	3,60	0	0,30
1000	0,68	1,64	2,69	5,00	0	0,47
1500	2,31	3,45	11,96	10,40	0	0,99
2000	1,25	2,17	4,71	7,10	0	0,67
3000	0,17	0,47	0,22	1,60	0	0,13
4000	1,60	2,87	8,29	8,80	0	0,83
5000	0,55	1,65	2,75	5,80	0	0,47
6000	0,55	1,90	3,63	6,60	0	0,55

**1.4.4. CONTROL POSTERIOR EN PACIENTES CON HNS:
TABLA XXXI**

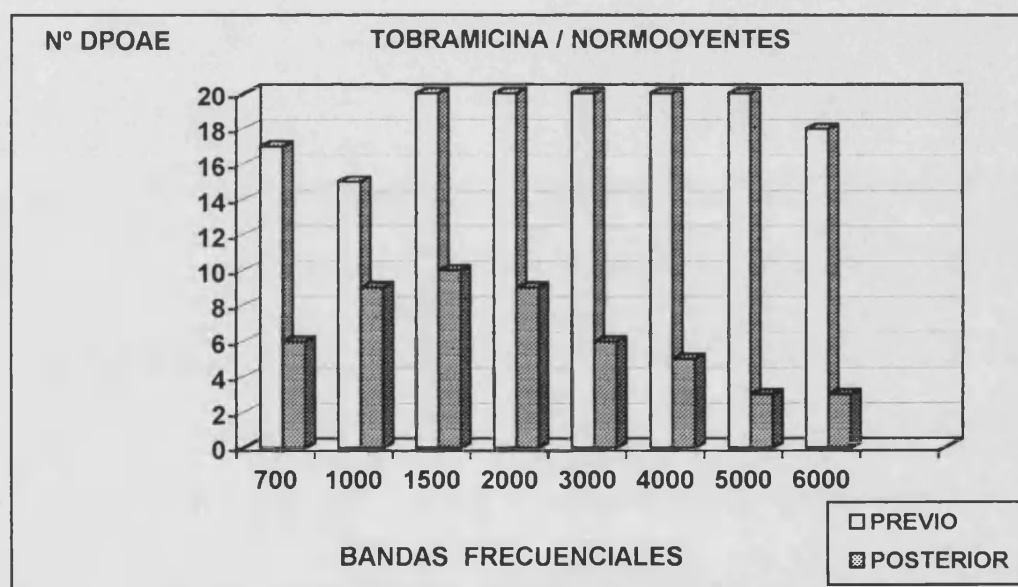
	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,65	1,32	1,76	4,50	0	0,31
1000	1,36	2,51	6,30	7,80	0	0,59
1500	1,57	2,48	6,18	6,60	0	0,58
2000	1,13	2,55	6,53	10,20	0	0,60
3000	0,30	0,66	0,44	2,00	0	0,15
4000	0,17	0,73	0,53	3,10	0	0,17
5000	0,05	0,10	0,01	0,40	0	0,02
6000	0,01	0,07	0,005	0,30	0	0,01

1.5. NÚMERO DE DPOAE

Considerando como DPOAE válido aquél cuya amplitud sea superior en 3 dB SPL al Ruido de fondo con una desviación standard (1σ), encontramos los siguientes resultados:

1.5.1. GRUPO DE PACIENTES NORMOOYENTES:

Se han analizado 160 puntos frecuenciales correspondientes a 20 oídos:

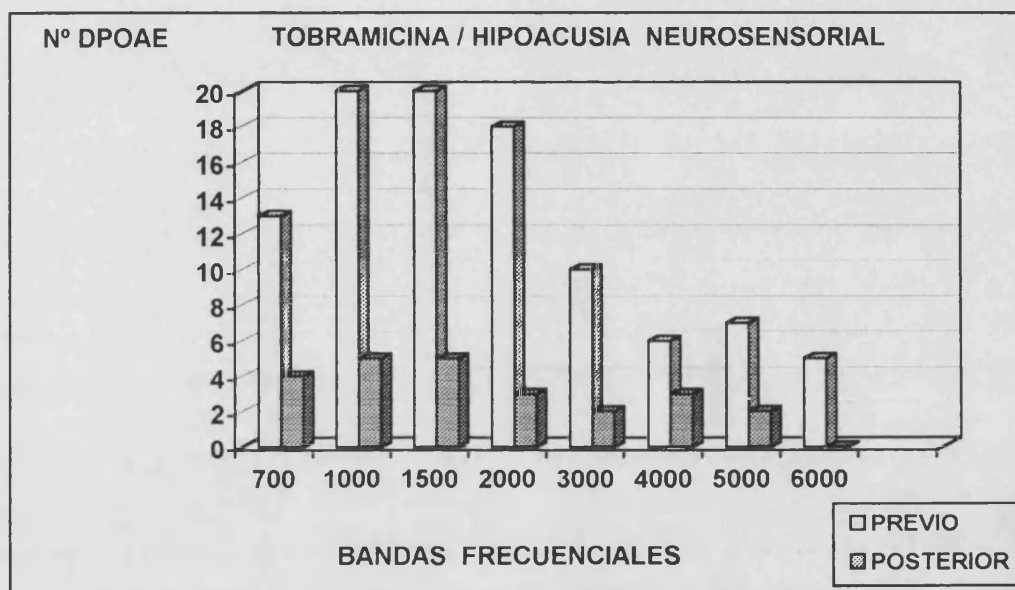


Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 150	17	15	20	20	20	20	20	18
POSTERIOR:51	6	9	10	9	6	5	3	3

Figura 11: Número de DPOAE. Grupo Tobramicina / Normooyentes

1.5.2. GRUPO DE PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

Se han analizado 160 puntos frecuenciales correspondientes a 20 oídos:



Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 99	13	20	20	18	10	6	7	5
POSTERIOR:24	4	5	5	3	2	3	2	0

Figura 12: Número de DPOAE. Grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial

1.5.3. COMENTARIOS NÚMERO DE DPOAE. GRUPO TOBRAMICINA:

En ambos tipos de pacientes encontramos una disminución entre controles del número de DPOAE:

- En los pacientes **Normooyentes**, las mayores diferencias entre el Control Previo (DPOAE: 150) y el Control Posterior (DPOAE: 51), se observan en las frecuencias agudas: 3000, 4000, 5000 y 6000 Hz.

- En los pacientes con **Hipoacusia Neurosensorial** (Presbiacusias), las mayores diferencias entre el Control Previo (DPOAE: 99) y el Control Posterior (DPOAE: 24), se detectan en frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz.

También hemos de reseñar que la disminución en el número de DPOAE afecta a todo el espectro frecuencial del DP-Grama, tanto en Normooyentes como en pacientes con Hipoacusia Neurosensorial.

Nº DPOAE	NORMOOYENTES	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL
Control Previo	150	99
Control Posterior	51	24
Diferencias	99	75

TABLA XXXII: Diferencias N° DPOAE. Grupo Tobramicina

2. GRUPO DEL CISPLATINO

Este grupo de pacientes está compuesto por:

CISPLATINO	NORMOOYENTES	H. NEUROSENSORIAL	TOTAL
Nº PACIENTES	10	15	25
Nº OÍDOS	20	30	50
%	40	60	100

2.1. UMBRALES DE LA AUDIOMETRÍA TONAL (dB HL)

2.1.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOYOYENTES:

TABLA XXXIII

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	16,5	3,66	13,42	20	10	0,81
500	16	3,83	14,73	20	10	0,85
1000	14,75	3,79	14,40	20	10	0,84
2000	15,75	3,72	13,88	20	10	0,83
4000	18	2,99	8,94	20	10	0,66
8000	17,75	2,55	6,51	20	15	0,57

2.1.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA XXXIV.

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	29,42	11,34	128,65	55	15	2,22
500	28,46	12,31	151,53	65	15	2,41
1000	25,76	17,01	289,38	70	10	3,33
2000	35	19,13	366	80	10	3,75
4000	50	19,39	376	80	15	3,80
8000	59,03	20,64	426,03	100	15	4,04

2.1.3. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XXXV

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	17,75	4,72	22,30	30	10	1,05
500	16,75	2,93	8,61	20	10	0,65
1000	16	3,47	12,10	20	10	0,77
2000	17	3,76	14,21	20	10	0,84
4000	19,25	3,35	11,25	25	15	0,75
8000	22,5	8,50	72,36	50	15	1,90

2.1.4. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA XXXVI

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	29,61	11,39	129,84	55	15	2,23
500	29,03	12,08	146,03	65	15	2,36
1000	25,96	16,97	288,03	70	10	3,32
2000	37,30	20,55	422,46	80	10	4,03
4000	53,46	19,83	393,53	80	20	3,89
8000	62,30	21,08	444,46	100	25	4,13

2.1.5. CONTROL FINAL EN PACIENTES NORMOYOYENTES:

TABLA XXXVII

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	19	5,52	30,52	35	10	1,23
500	17,5	3,44	11,84	25	10	0,76
1000	17,5	4,13	17,10	25	10	0,92
2000	21,5	13,77	189,73	60	10	3,08
4000	26,75	14,80	219,14	70	15	3,31
8000	31,25	18,90	357,56	90	15	4,22

2.1.6. CONTROL FINAL EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA XXXVIII

Frecuencias	m	σ	Var	Max	Min	Sm
250	30,57	12,59	158,65	55	15	2,47
500	28,84	12,02	144,61	65	15	2,35
1000	26,15	16,92	286,61	70	10	3,32
2000	40	21,77	474	80	10	4,26
4000	55,38	21,25	451,84	100	20	4,16
8000	67,50	21,41	458,50	120	25	4,19

2.2. AMPLITUDES DE DPOAE 2f1-f2 (dB SPL)

2.2.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOYOYENTES:

TABLA XXXIX

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	5,70	7,55	57,14	24,50	-11,60	1,69
1000	8,68	5,49	30,22	19,10	-7,70	1,22
1500	11,05	5,39	29,15	22,20	-4,40	1,20
2000	10,45	6,31	39,92	23,10	-0,50	1,41
3000	8,59	3,92	15,43	18,90	3,2	0,87
4000	9,50	5,59	31,32	18	-0,10	1,25
5000	14,62	4,92	24,23	24,90	6,90	1,10
6000	11,45	8,11	65,89	30,60	0,20	1,81

2.2.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS: TABLA XL

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	3,68	6,90	47,65	24,50	-12,90	1,35
1000	6,93	10,61	112,60	29,60	-14,70	2,08
1500	8,34	7,84	61,49	28,60	-7,40	1,53
2000	8,34	8,30	68,92	25,40	-12,60	1,62
3000	3,43	7,95	63,24	15,30	-15,60	1,55
4000	-0,78	8,47	71,75	17,10	-16	1,66
5000	0,90	11,61	134,82	24,90	-13,40	2,27
6000	-3,88	11,35	128,88	30,60	-21,10	2,22

**2.2.3. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES
NORMOOYENTES: TABLA XLI**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-0,45	5,35	28,69	7,50	-16,80	1,19
1000	1,75	5,21	27,20	10,70	-8,70	1,16
1500	3,80	5,31	28,22	14,80	-7,30	1,18
2000	3,47	4,86	23,65	16,50	-3,20	1,08
3000	2,12	3,73	13,91	9,70	-3,90	0,83
4000	1,88	4,08	16,72	9,20	-5,30	0,91
5000	2,92	4,20	17,69	11,30	-4,80	0,94
6000	-0,40	8,46	71,66	12,40	-18,80	1,89

**2.2.4. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES CON HNS:
TABLA XLII**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-2,02	4,98	24,88	6,40	-14,20	0,97
1000	-0,41	8,37	70,09	21,40	-18,60	1,64
1500	0,55	8,27	68,44	18,70	-13,30	1,62
2000	1,91	8,77	77,02	20,10	-13,70	1,72
3000	-1,60	9,03	81,55	11,90	-21,70	1,77
4000	-6,73	9,84	96,88	6,20	-36,40	1,93
5000	-6,23	6,94	48,16	10,30	-17,60	1,36
6000	-12,18	8,51	72,45	6,50	-27,70	1,66

2.2.5. CONTROL FINAL EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XLIII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-7,20	5,39	29,09	2,10	-17,10	1,20
1000	-4,30	5,65	31,92	4,50	-16,30	1,26
1500	-4,85	4,70	22,09	1,90	-18,10	1,05
2000	-3,21	4,53	20,56	4,30	-8,70	1,01
3000	-4,95	5,06	25,68	3,20	-13,90	1,13
4000	-7,55	6,95	48,38	5,20	-20,60	1,55
5000	-6,78	5,67	32,17	1,60	-15,70	1,26
6000	-8,91	6,99	48,92	2,10	-21,30	1,56

2.2.6. CONTROL FINAL EN PACIENTES CON HIPOACUSIA

NEUROSENSORIAL: TABLA XLIV

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-7,81	4,92	24,25	0,60	-16,20	0,96
1000	-7,26	4,97	24,78	1,60	-17,20	0,97
1500	-7,11	6,69	44,83	5,50	-17,40	1,31
2000	-6,54	9,10	82,97	10,80	-28,30	1,78
3000	-10,53	7,97	63,52	2,10	-30,20	1,56
4000	-11,15	7,42	55,17	0,80	-25,30	1,45
5000	-11,41	6,55	42,98	2	-23,70	1,28
6000	-15,45	6,13	37,65	-0,30	-26,70	1,20

2.3. NIVELES DE RUIDO (dB SPL / 1σ)

2.3.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XLV

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,48	3,71	13,82	5,50	-10,70	0,83
1000	-0,91	3,14	9,89	5,80	-9,80	0,70
1500	-4,46	3,51	12,35	2,40	-13,10	0,78
2000	-3,38	3,63	13,21	4,30	-8,40	0,81
3000	-2,66	2,39	5,73	1,60	-7,30	0,53
4000	-4,77	3,98	15,84	2,60	-10,30	0,89
5000	-5,39	3,59	12,91	-0,10	-13,70	0,80
6000	-4,22	6,20	38,55	12,20	-15,40	1,38

2.3.2 CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS: TABLA XLVI

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,06	4,12	16,98	4,70	-9,50	0,80
1000	-2,64	3,61	13,03	4,70	-10,70	0,70
1500	-5,06	3,94	15,56	2,10	-12,50	0,77
2000	-4,20	3,72	13,89	3,60	-10,40	0,73
3000	-1,58	4,03	16,29	9,90	-7,20	0,79
4000	-3,58	4,03	16,31	4,40	-11,60	0,79
5000	-5,59	3,65	13,33	3	-16,60	0,71
6000	-6,80	4,27	18,28	4,50	-12,90	0,83

2.3.3. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES

NORMOOYENTES: TABLA XLVII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,31	3,39	11,49	3,90	-10,80	0,75
1000	-0,80	4,16	17,30	10,60	-9,90	0,93
1500	-3,90	3,61	13,04	2,90	-13	0,80
2000	-2,55	2,90	8,41	2,90	-7,10	0,64
3000	-2,05	3,52	12,39	4,60	-9,90	0,78
4000	-4,16	3,26	10,66	0,30	-10	0,73
5000	-4,54	4,54	20,69	1,10	-15,70	1,01
6000	-4,53	5,25	27,56	3,70	-17,30	1,17

2.3.4. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES CON HNS:

TABLA XLVIII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,97	5,01	25,16	13,20	-10,50	0,98
1000	-2,33	4,02	16,22	4,70	-12,40	0,78
1500	-5,51	4,08	16,72	2	-12,20	0,80
2000	-4,45	4,27	18,30	6,70	-11,20	0,83
3000	-2,26	3,69	13,67	7,90	-7,10	0,72
4000	-2,38	4,51	20,34	8,30	-11,50	0,88
5000	-5,73	3,43	11,80	3,10	-13,20	0,67
6000	-7,26	4,91	24,12	4,60	-16,10	0,96

2.3.5. CONTROL FINAL EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA XLIX

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	-1,46	5,42	29,46	5,60	-10,70	1,21
1000	-0,68	4,75	22,57	9,20	-10	1,06
1500	-3,14	4,75	22,57	4,70	-13,20	1,06
2000	-2,87	3,95	15,61	5,60	-8,30	0,88
3000	-1,42	3,11	9,69	3,30	-8,20	0,69
4000	-3,10	5,48	30,03	6,10	-13,60	1,22
5000	-4,73	4,07	16,56	4,20	-10,70	0,91
6000	-4,58	4,70	22,12	0,30	-15,80	1,05

2.3.6. CONTROL FINAL EN PACIENTES CON HIPOACUSIA

NEUROSENSORIAL: TABLA L

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,36	5,59	31,34	13,30	-9,70	1,09
1000	-1,08	5,13	26,38	13,10	-9,60	1
1500	-4,72	3,47	12,04	2,10	-10,20	0,68
2000	-5,80	3,74	14,01	6,80	-12,40	0,73
3000	-1,94	2,46	6,09	2,20	-7,20	0,48
4000	-2,60	4,80	23,04	6,10	-11,90	0,94
5000	-6,31	3,55	12,62	3	-12,60	0,69
6000	-5,84	4,15	17,28	4	-12,70	0,81

2.4. VALOR NETO: (2f1-f2) - (Ruido); (dB SPL)

2.4.1. CONTROL PREVIO EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LI

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	7,77	6,04	36,53	27,20	0	1,35
1000	9,94	4,94	24,48	21,60	0	1,10
1500	15,52	5,69	32,46	27,40	5,40	1,27
2000	13,83	5,41	29,29	22,30	5,50	1,21
3000	11,26	4,52	20,43	22,50	4,60	1,01
4000	14,27	5,63	31,77	23,20	6	1,26
5000	19,62	4,77	22,76	33,20	12,50	1,06
6000	14,68	8,45	71,43	36,50	0,10	1,88

2.4.2. CONTROL PREVIO EN PACIENTES CON HNS :TABLA LII

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	7,52	7,39	54,65	27,20	0	1,44
1000	10,17	10,12	102,55	36,60	0	1,98
1500	13,43	6,91	47,76	27	0	1,35
2000	12,83	7,19	51,77	23,40	0	1,41
3000	5,93	4,53	20,54	15,30	0	0,88
4000	5,21	6,26	39,22	23,10	0	1,22
5000	8,15	9,27	86,04	33,20	0	1,81
6000	5,46	9	81	36,50	0	1,76

**2.4.3. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES
NORMOOYENTES: TABLA LIII**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	2,71	3,88	15,10	11,40	0	0,86
1000	3,87	3,95	15,64	13,10	0	0,88
1500	8,06	5,77	33,35	20,10	0	1,29
2000	6,18	4,66	21,77	16,60	0	1,04
3000	4,18	3,01	9,11	12	0	0,67
4000	6,06	4,13	17,08	13,50	0	0,92
5000	7,58	6,08	37,07	19,70	0	1,36
6000	5,46	4,53	20,59	16,60	0	1,01

**2.4.4. CONTROL INTERMEDIO EN PACIENTES CON HNS:
TABLA LIV**

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	2,19	3,06	9,38	10,40	0	0,60
1000	4,18	7,34	53,90	26,20	0	1,43
1500	7,07	5,98	35,87	17,40	0	1,17
2000	7,79	6,23	38,90	18	0	1,22
3000	2,18	2,71	7,36	7,90	0	0,53
4000	2,05	3,87	15,02	13,90	0	0,76
5000	2,58	4,44	19,75	16,50	0	0,87
6000	1,73	3,94	15,56	14,20	0	0,77

2.4.5. CONTROL FINAL EN PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LV

	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,79	2,18	4,78	7,30	0	0,48
1000	1,13	1,70	2,90	4,40	0	0,38
1500	0,69	1,02	1,04	2,90	0	0,22
2000	1,43	2,52	6,35	9,30	0	0,56
3000	0,42	1,17	1,38	4,90	0	0,26
4000	0,75	2,21	4,92	9,80	0	0,49
5000	1,44	2,72	7,42	11	0	0,60
6000	1,25	2,19	4,81	7,10	0	0,49

2.4.6. CONTROL FINAL EN PACIENTES CON HNS:

TABLA LVI

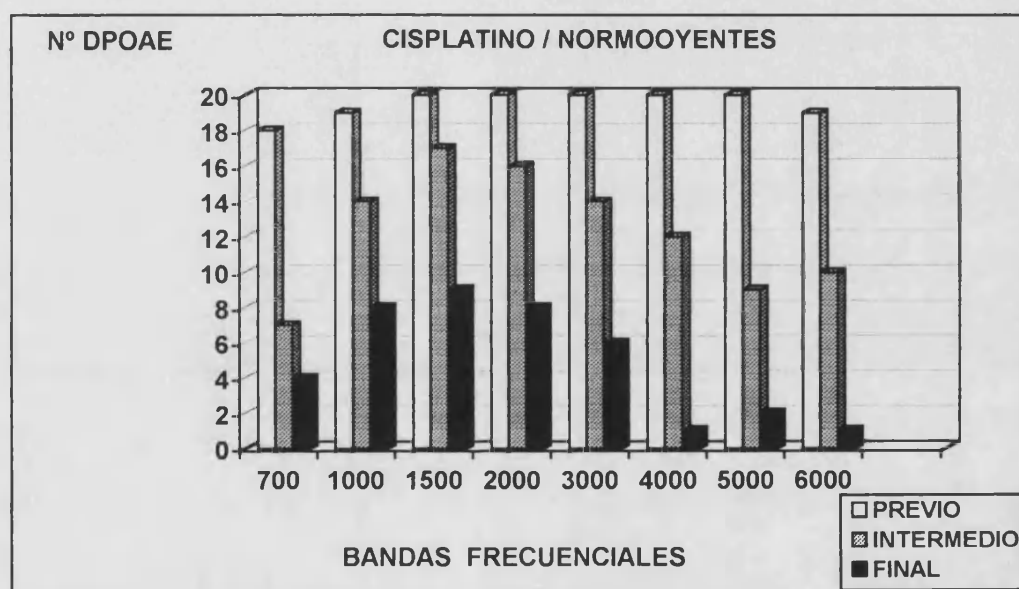
	m	σ	Var	Max	Min	Sm
700	0,10	0,39	0,15	1,90	0	0,07
1000	0,75	1,62	2,65	5,30	0	0,31
1500	2,47	4,17	17,41	14,40	0	0,81
2000	3,31	4,83	23,33	14,70	0	0,94
3000	0,23	0,79	0,63	3,90	0	0,25
4000	0,63	1,74	3,05	7,60	0	0,34
5000	1,27	3,31	10,98	12,10	0	0,64
6000	0,12	0,64	0,41	3,30	0	0,12

2.5. NÚMERO DE DPOAE

Considerando como DPOAE válido aquél cuya amplitud sea superior en 3 dB SPL al Ruido de fondo con una desviación standard (1σ), encontramos los siguientes resultados:

2.5.1. GRUPO DE PACIENTES NORMOOYENTES:

Se han analizado 160 puntos frecuenciales correspondientes a 20 oídos:

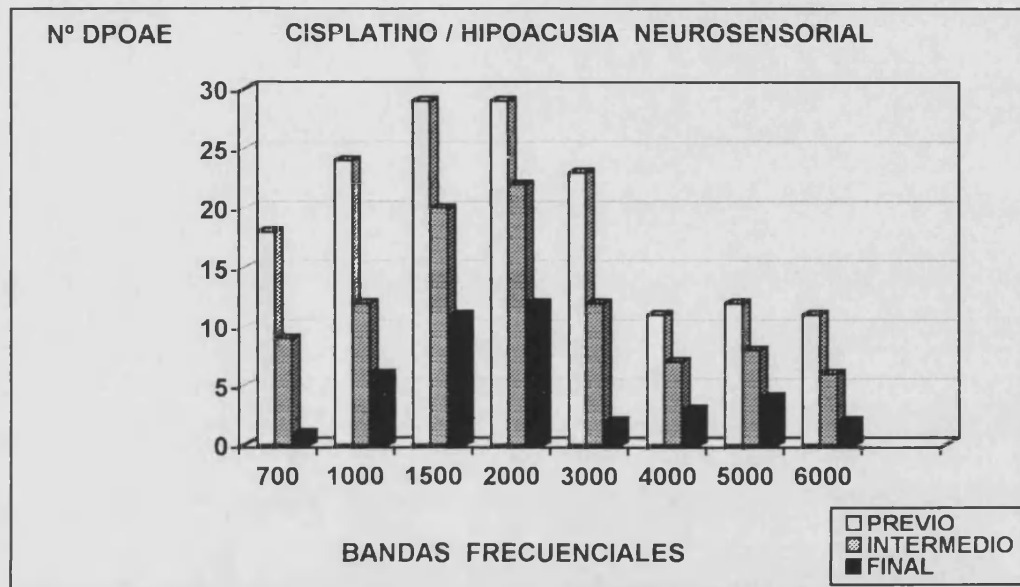


Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO:	18	19	20	20	20	20	20	19
INTERMEDIO:	7	14	17	16	14	12	9	10
FINAL:	4	8	9	8	6	1	2	1

Figura 13: Número de DPOAE. Grupo Cisplatino / Normooyentes

2.5.2. GRUPO DE PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

Se han analizado 240 puntos frecuenciales correspondientes a 30 oídos:



Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 157	18	24	29	29	23	11	12	11
INTERMEDIO:96	9	12	20	22	12	7	8	6
FINAL: 41	1	6	11	12	2	3	4	2

Figura 14: Número de DPOAE. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial

2.5.3. COMENTARIOS NÚMERO DPOAE. GRUPO DEL CISPLATINO:

En ambos tipos de pacientes encontramos una disminución entre controles del número de DPOAE:

- En los pacientes **Normooyentes**, las mayores diferencias entre el Control Previo (DPOAE: 156) y el Control Final (DPOAE: 39), se observan en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz.

- En los pacientes con **Hipoacusia Neurosensorial** (Presbiacusias), las mayores diferencias entre el Control Previo (DPOAE: 157) y el Control Final (DPOAE: 41), se detectan en las frecuencias intermedias: 1000, 1500, 2000 y 3000 Hz.

Hay pues una coincidencia con el Grupo de la Tobramicina.

También hemos de remarcar que la disminución en el número de DPOAE abarca todo el espectro frecuencial del DP-Grama, tanto en Normooyentes como en pacientes con Hipoacusia Neurosensorial.

Nº DPOAE	NORMOOYENTES	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL
Control Previo	156	157
Control Final	39	41
Diferencias	117	116

TABLA LVII: Diferencias N° DPOAE. Grupo Cisplatino

II. ESTADÍSTICA COMPARATIVA

1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

1.1. Estudio comparativo de las medias de los umbrales de la Audiometría Tonal, entre el *Control Previo* y el *Control Posterior*:

1.1.1. PACIENTES NORMOYOYENTES:

TABLA LVIII

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	19	19	19	19	19	19
Correlación	0,891	0,750	0,563	0,292	0,293	0,366
Valor de la t	-2,345	-1,772	-1,772	-1,483	-2,589	-1,593
p	0,082	0,103	0,103	0,166	0,061	0,139

1.1.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA LIX

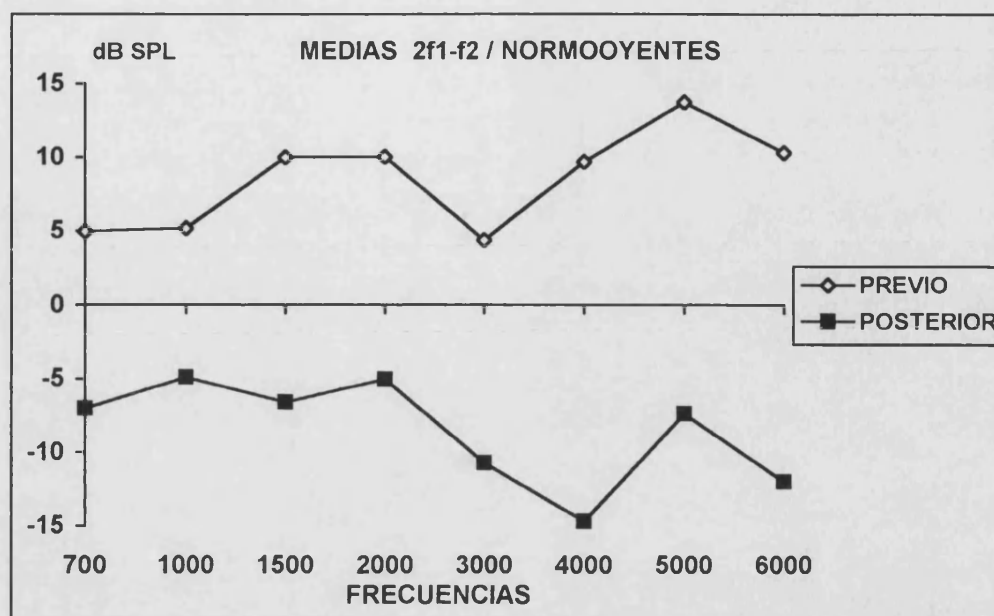
Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	19	19	19	19	19	19
Correlación	0,992	0,990	0,994	0,997	0,687	0,975
Valor de la t	-1	-1,843	-1,843	-1,843	-0,991	-1,761
p	0,331	0,08	0,08	0,08	0,335	0,09

1.2. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2, entre el *Control Previo* y el *Control Posterior*:

1.2.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LX

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,300	5,524	0,0001*
1000	19	-0,239	3,884	0,002*
1500	19	0,061	5,940	0,00001*
2000	19	0,085	9,169	0,00001*
3000	19	0,090	6,574	0,00001*
4000	19	-0,414	6,360	0,00001*
5000	19	-0,339	8,213	0,00001*
6000	19	0,430	9,413	0,00001*



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	4,95	5,19	9,90	10,05	4,38	9,68	13,72	10,31
Posterior	-7,00	-4,91	-6,57	-5,05	-10,70	-14,70	-7,37	-11,97
Valor de p	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

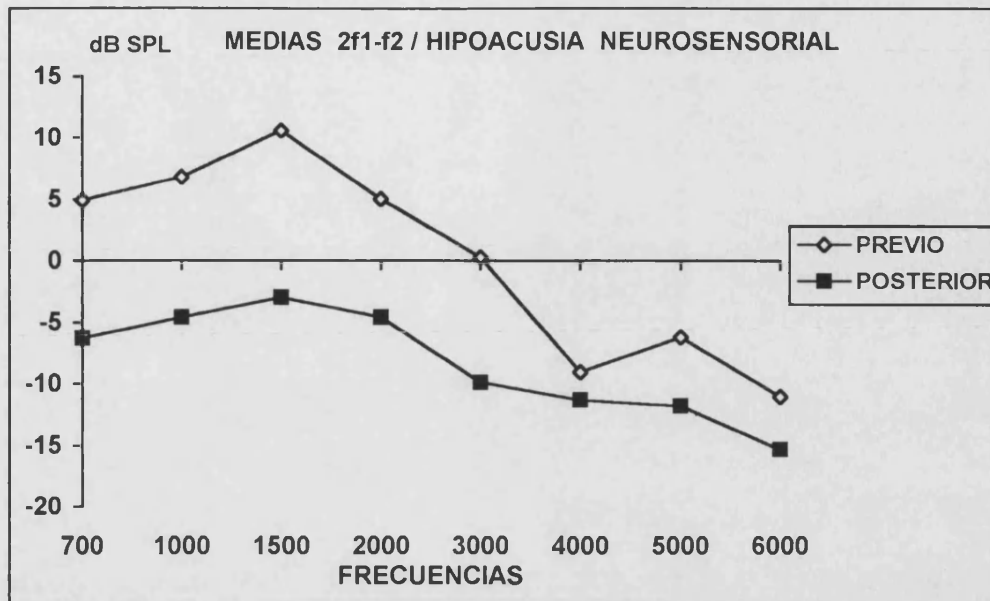
Figura 15: Estudio comparativo. DPOAE 2f1-f2. Grupo Tobramicina / Normooyentes

En el grupo Tobramicina / Normooyentes (Pag. 146), no se observan cambios significativos de umbrales entre el Control Previo / Control Posterior en ninguna de las frecuencias de la **Audiometría Tonal**.

En cambio, tras el registro con **DPOAE 2f1-f2**, sí que se aprecian entre los controles, reducciones significativas* de las amplitudes en todas la frecuencias del DP-Grama. Estas variaciones son más evidentes en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz (Figura 15).

1.2.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXI**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,407	9,501	0,00001*
1000	19	-0,173	6,194	0,00001*
1500	19	0,023	6,063	0,00001*
2000	19	0,704	6,503	0,00001*
3000	19	0,691	6,817	0,00001*
4000	19	0,856	0,604	0,553
5000	19	0,143	2,402	0,027*
6000	19	0,668	2,847	0,011*



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	4,93	6,80	10,61	5,02	0,31	-10,27	-6,18	-11,01
Posterior	-6,26	-4,59	-2,95	-4,56	-9,85	-11,28	-11,75	-15,31
Valor de p	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*

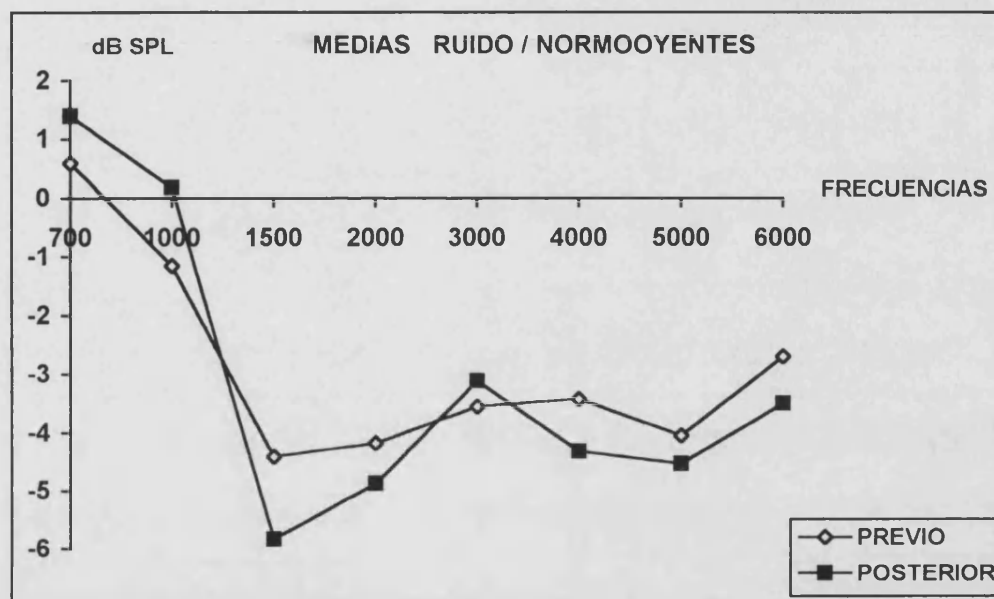
Figura 16: Estudio comparativo. DPOAE 2f1-f2. Grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial

En los pacientes del grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial tampoco aparecen modificaciones significativas de umbrales entre controles al realizar la **Audiometría Tonal** (Pag. 146).

Tras el registro con **DPOAE 2f1-f2**, se observan cambios significativos* de amplitudes entre el Control Previo / Control Posterior, en todas las frecuencias del DP-Grama, excepto en 4000 Hz. En las frecuencias de 4000, 5000 y 6000 Hz, es dónde menores variaciones aparecen (Figura 16).

1.3. Estudio comparativo de las medias de los niveles de Ruido, entre el *Control Previo* y el *Control Posterior*:

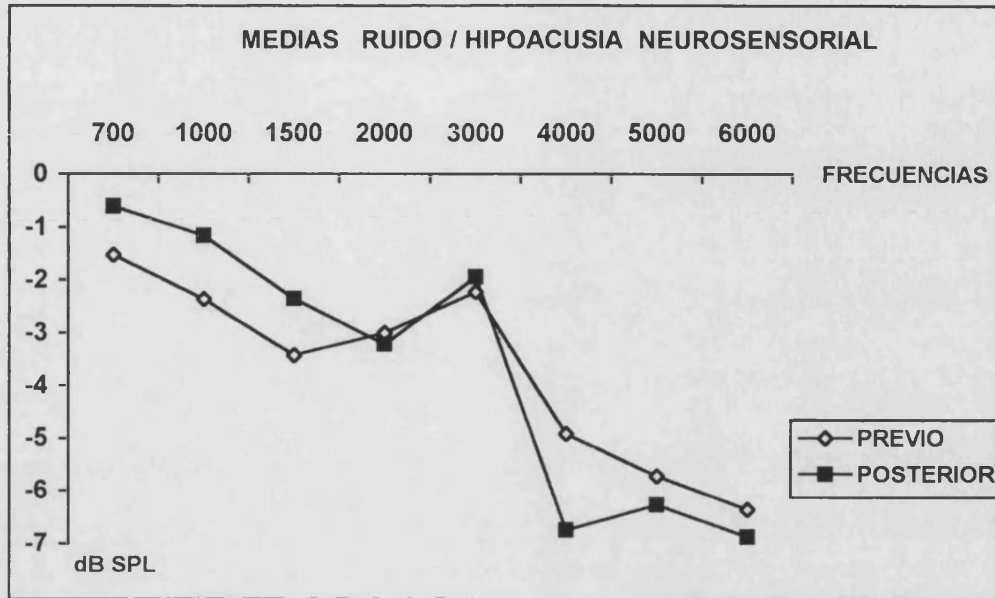
1.3.1. PACIENTES NORMOOYENTES:



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	0,60	-1,15	-4,41	-4,18	-3,55	-3,42	-4,05	-2,70
Posterior	1,40	0,18	-5,83	-4,88	-3,11	-4,32	-4,53	-3,50
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 17: Estudio comparativo. Ruido. Grupo Tobramicina / Normooyentes

1.3.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	-1,52	-2,36	-3,42	-3,00	-2,22	-4,92	-5,72	-6,35
Posterior	-0,61	-1,16	-2,35	-3,21	-1,94	-6,74	-6,26	-6,87
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 18: Estudio comparativo. Ruido. Grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial

En los **niveles de Ruido**, tanto en los Normooyentes, como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, no se observan cambios significativos entre el Control Previo y el Control Posterior, lo cual elimina este factor distorsionador, de cara a comparar las amplitudes de los DPOAE (Fig. 17 y 18).

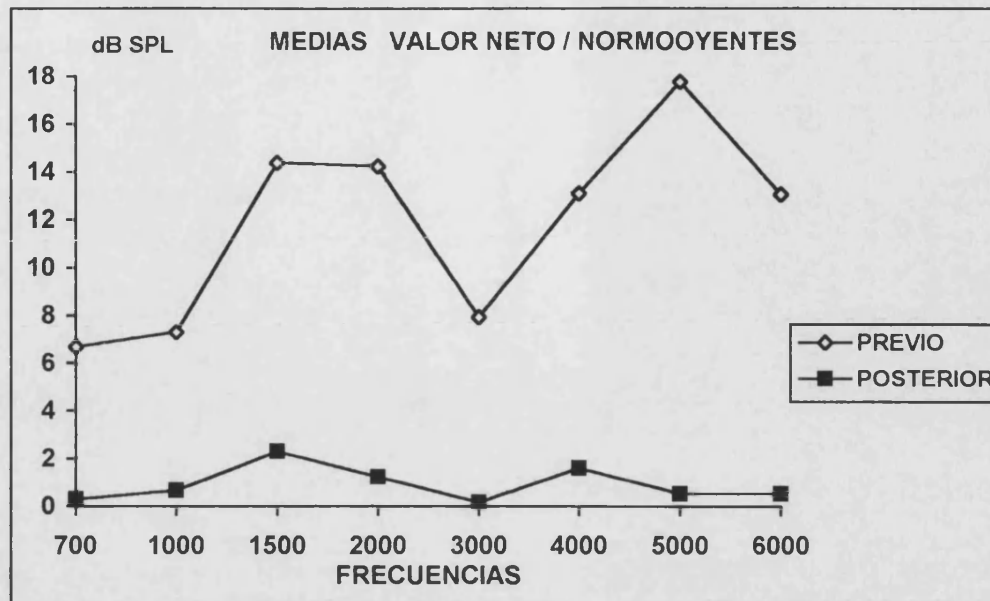
En los dos tipos de pacientes, los niveles de Ruido son mayores en las frecuencias de 700 y 1000 Hz, como sucede habitualmente en un DP-Grama.

1.4. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes del Valor Neto: $[(2f_1-f_2) - (\text{Ruido})]$, entre el *Control Previo* y el *Control Posterior*:

1.4.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXII

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	-0,080	2,943	0,01*
1000	19	0,025	3,714	0,003*
1500	19	-0,111	5,941	0,00001*
2000	19	-0,483	9,006	0,00001*
3000	19	0,129	10,272	0,00001*
4000	19	-0,127	5,571	0,0001*
5000	19	-0,055	7,514	0,00001*
6000	19	0,267	5,006	0,0003*



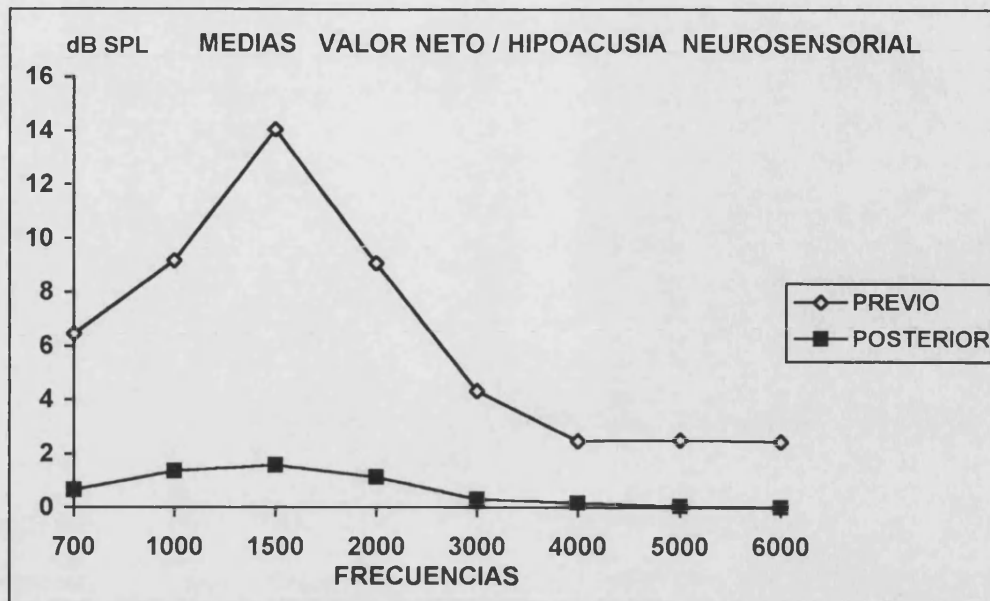
MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	6,70	7,30	14,40	14,24	7,93	13,11	17,78	13,08
Posterior	0,30	0,68	2,31	1,25	0,17	1,60	0,55	0,55
Valor de p	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 19: Estudio comparativo. Valor Neto. Grupo Tobramicina / Normooyentes

En el grupo de Tobramicina / Normooyentes al comparar entre controles el **Valor Neto**: $[(2f_1 - f_2) - (\text{Ruido})]$, vemos una coincidencia con lo acontecido al comparar sólo DPOAE $2f_1 - f_2$: Disminuciones significativas* de las amplitudes en todas las frecuencias del DP-Grama, con mayores variaciones en frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz (Figura 19).

1.4.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXIII**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,521	5,473	0,00001*
1000	19	0,114	4,449	0,0003*
1500	19	0,325	12,17	0,00001*
2000	19	0,331	4,935	0,0001*
3000	19	-0,103	3,513	0,002*
4000	19	0,402	2,084	0,05*
5000	19	0,171	2,334	0,03*
6000	19	-0,120	2,034	0,05*



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	6,45	9,16	14,04	9,07	4,32	2,48	2,52	2,46
Posterior	0,65	1,36	1,57	1,13	0,30	0,17	0,05	0,01
Valor de p	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 20: Estudio comparativo. Valor Neto. Grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial

En el **Valor Neto**: $[(2f_1 - f_2) - (\text{Ruido})]$, los enfermos del grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial, también presentan disminuciones significativas* de amplitudes entre el Control Previo / Control Posterior en todas las frecuencias del DP-Grama (incluso en 4000 Hz), siendo menores las modificaciones en las frecuencias de 4000, 5000 y 6000 Hz, y de mayor importancia en las frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz (Figura 20).

2. GRUPO DEL CISPLATINO

2.1. Estudio comparativo de las medias de los umbrales de la Audiometría Tonal, entre el *Control Previo* y el *Control Intermedio*:

2.1.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXIV

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	19	19	19	19	19	19
Correlación	0,737	0,887	0,816	0,824	0,760	0,454
Valor de la t	-1,750	-1,831	-2,516	-2,516	-2,516	-2,762
p	0,09	0,08	0,06	0,06	0,06	0,05

2.1.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA LXV

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	29	29	29	29	29	29
Correlación	0,996	0,984	0,998	0,935	0,878	0,917
Valor de la t	-1	-1,363	-1	-1,624	-1,824	-1,966
p	0,32	0,18	0,32	0,11	0,07	0,06

2.2. Estudio comparativo de las medias de los umbrales de la Audiometría Tonal, entre el Control Previo y el Control Final:

2.2.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXVI

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	19	19	19	19	19	19
Correlación	0,663	0,796	0,712	0,361	0,231	0,143
Valor de la t	-2,703	-2,853	-4,066	-1,992	-2,716	-3,225
p	0,06	0,06	0,06	0,06	0,01*	0,004*

2.1.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA LXVII

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	29	29	29	29	29	29
Correlación	0,947	0,987	0,996	0,897	0,756	0,761
Valor de la t	-1,443	-1	-1,443	-2,658	-1,923	-2,966
p	0,161	0,326	0,161	0,06	0,06	0,006*

2.3. Estudio comparativo de las medias de los umbrales de la Audiometría Tonal, entre el Control Intermedio y el Control Final:

2.3.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXVIII

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	19	19	19	19	19	19
Correlación	0,917	0,846	0,822	0,522	0,584	0,650
Valor de la t	-2,516	-1,831	-2,853	-1,644	-2,554	-2,633
p	0,06	0,08	0,07	0,116	0,01*	0,01*

2.3.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:

TABLA LXIX

Frecuencias	250	500	1000	2000	4000	8000
GL	29	29	29	29	29	29
Correlación	0,942	0,996	0,998	0,960	0,945	0,890
Valor de la t	-1,154	1	-1	-2,273	-1,413	-2,661
p	0,259	0,326	0,326	0,06	0,169	0,06

2.4. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2, entre el *Control Previo* y el *Control Intermedio*:

2.4.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXX

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,680	4,962	0,00001*
1000	19	0,691	7,350	0,00001*
1500	19	0,623	6,975	0,00001*
2000	19	0,515	5,521	0,00001*
3000	19	0,362	6,687	0,00001*
4000	19	0,355	6,041	0,00001*
5000	19	0,338	9,902	0,00001*
6000	19	-0,005	4,407	0,00003*

2.4.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXI**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	0,756	6,445	0,00001*
1000	29	0,835	6,405	0,00001*
1500	29	0,551	5,195	0,00001*
2000	29	0,821	6,396	0,00001*
3000	29	0,680	3,737	0,0009*
4000	29	0,748	4,580	0,0001*
5000	29	0,588	3,872	0,0006*
6000	29	0,403	3,812	0,0007*

2.5. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2, entre el *Control Previo* y el *Control Final*:

2.5.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXXII

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,478	8,405	0,00001*
1000	19	0,517	10,59	0,00001*
1500	19	0,263	11,56	0,00001*
2000	19	0,417	10,10	0,00001*
3000	19	0,027	9,577	0,00001*
4000	19	-0,296	7,522	0,00001*
5000	19	-0,536	10,30	0,00001*
6000	19	-0,128	8,007	0,00001*

2.5.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXIII**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	0,110	7,310	0,00001*
1000	29	0,052	6,301	0,00001*
1500	29	0,147	8,270	0,00001*
2000	29	0,383	7,833	0,00001*
3000	29	0,300	7,561	0,00001*
4000	29	0,522	6,760	0,00001*
5000	29	0,594	6,719	0,00001*
6000	29	0,220	5,066	0,00001*

2.6. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes de los DPOAE 2f1-f2, entre el *Control Intermedio* y el *Control Final*:

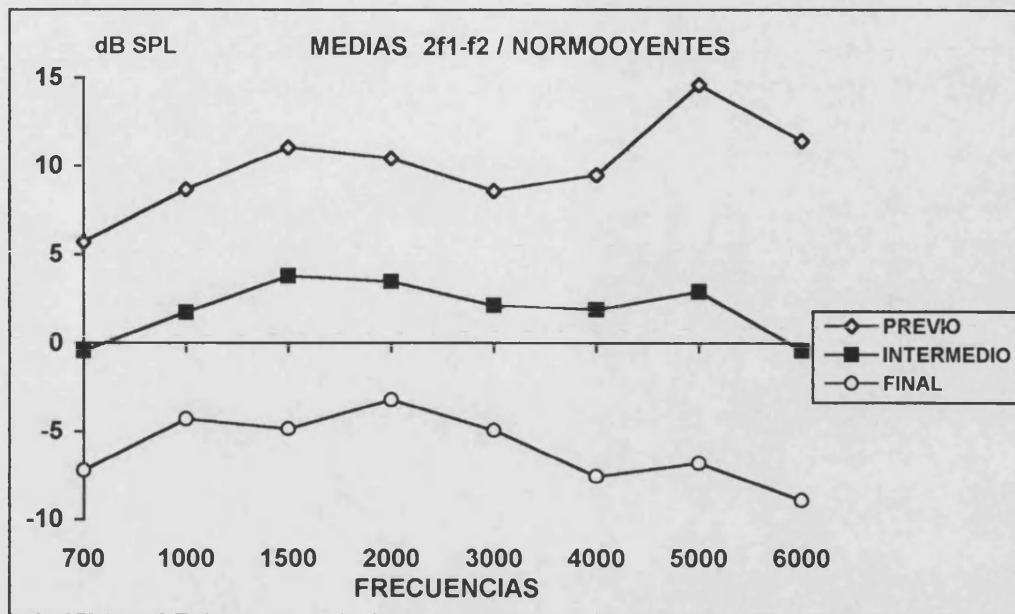
2.6.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXXIV

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,625	6,493	0,00001*
1000	19	0,774	7,377	0,00001*
1500	19	0,355	6,781	0,00001*
2000	19	0,614	7,225	0,00001*
3000	19	0,043	5,138	0,00001*
4000	19	0,402	6,496	0,00001*
5000	19	0,429	8,013	0,00001*
6000	19	0,624	5,569	0,00001*

2.6.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXV**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	0,315	5,089	0,00001*
1000	29	0,337	4,273	0,0002*
1500	29	0,610	5,794	0,00001*
2000	29	0,578	5,254	0,00001*
3000	29	0,522	5,445	0,00001*
4000	29	0,592	2,786	0,01*
5000	29	0,759	5,629	0,00001*
6000	29	0,634	2,517	0,01*



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	5,70	8,68	11,05	10,45	8,59	9,50	14,62	11,45
Intermedio	-0,45	1,75	3,80	3,47	2,12	1,88	2,92	-0,40
Final	-7,20	-4,30	-4,85	-3,21	-4,95	-7,55	-6,78	-8,91
p entre controles	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 21: Estudio comparativo. DPOAE 2f1-f2. Grupo Cisplatino / Normooyentes

En el grupo Cisplatino / Normooyentes y haciendo referencia a los hallazgos de la **Audiometría Tonal**, encontramos estos resultados comparativos (Páginas 157, 158 y 159):

- Entre Control Previo / Control Intermedio: No cambios significativos de umbrales en ninguna de las frecuencias del audiograma.

- Entre el Control Previo / Control Final: Sólo encontramos cambios significativos* de umbrales en las frecuencias de 4000 y 8000 Hz.

- Entre el Control Intermedio / Control Final: Cambios significativos* de umbrales en las frecuencias de 4000 y 8000 Hz.

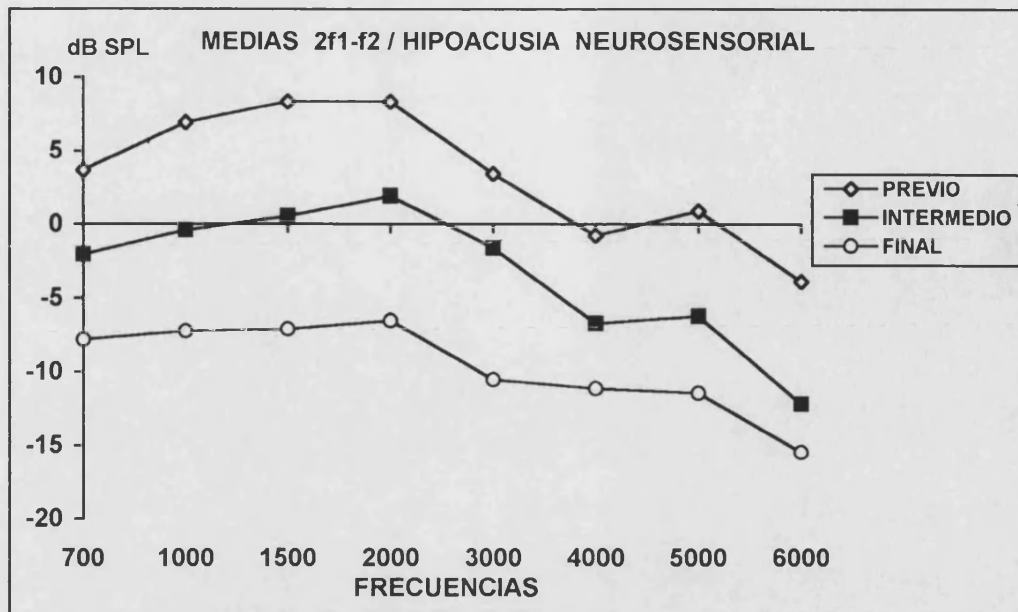
Estos resultados audiométricos comparativos, difieren del grupo Tobramicina / Normooyentes en el que no había ningún cambio significativo de umbrales.

En cuanto a los resultados comparativos del registro de **DPOAE 2f1-f2**, observamos (Figura 21):

- Reducciones significativas* de las amplitudes en todas las frecuencias del DP-Grama y entre todos los controles.

- Estas variaciones son mayores en frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz.

- Los resultados son idénticos a los del grupo Tobramicina / Normooyentes.



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	3,68	6,93	8,34	8,34	3,43	-0,78	0,90	-3,88
Intermedio	-2,02	-0,41	0,55	1,91	-1,60	-6,73	-6,23	-12,18
Final	-7,81	-7,26	-7,11	-6,54	-10,53	-11,15	-11,41	-15,45
p entre controles	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 22: Estudio comparativo. DPOAE 2f1-f2. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial

En los pacientes del grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial, y haciendo referencia a los resultados de la **Audiometría Tonal**, encontramos los siguientes resultados comparativos (Páginas 157, 158 y 159):

- Entre Control Previo / Control Intermedio: No cambios significativos de umbrales en ninguna de las frecuencias del audiograma.

- Entre el Control Previo / Control Final: Sólo encontramos cambios significativos* en la frecuencia de 8000 Hz.

- Entre el Control Intermedio / Control Final: No cambios significativos de umbrales en ninguna de las frecuencias del audiograma.

Estos resultados también difieren de los del grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial, en el que no había ningún cambio significativo de umbrales.

En cuanto a los resultados comparativos del registro de **DPOAE 2f1-f2**, observamos (Figura 22):

- Disminuciones significativas* de amplitudes en todas las frecuencias del DP-Grama y entre todos los controles.

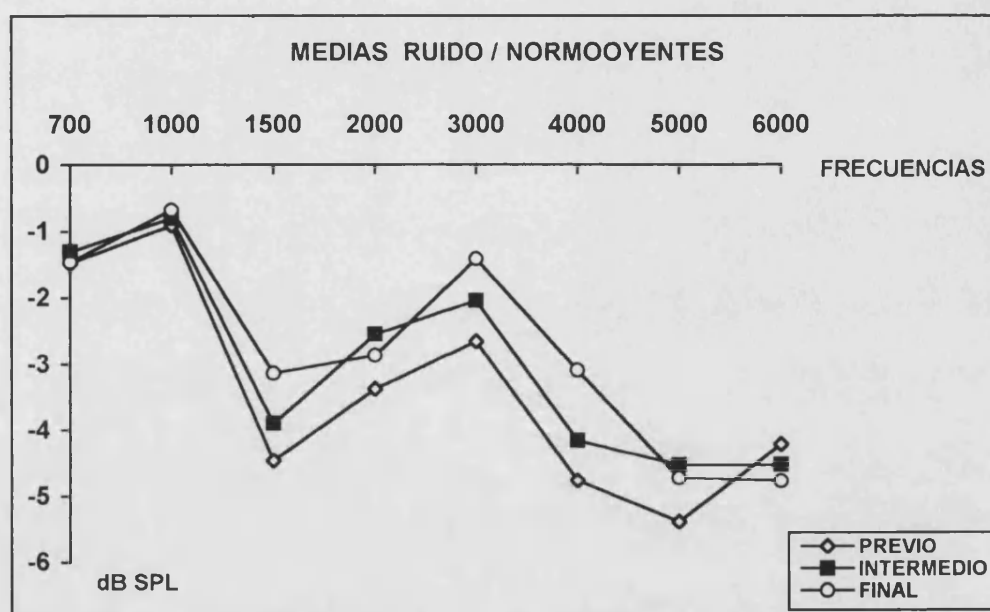
- Al contrario que en los Normooyentes, en el grupo de pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias), en las frecuencias de 4000, 5000 y 6000 Hz, es dónde menores variaciones de amplitudes aparecen, aunque son significativas.

- En cambio, en las frecuencias intermedias de 1000, 1500 y 2000 Hz, se observan cambios significativos de mayor magnitud.

- Los resultados coinciden con los del grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial.

2.7. Estudio comparativo de las medias de los niveles de Ruido, *entre los distintos Controles*:

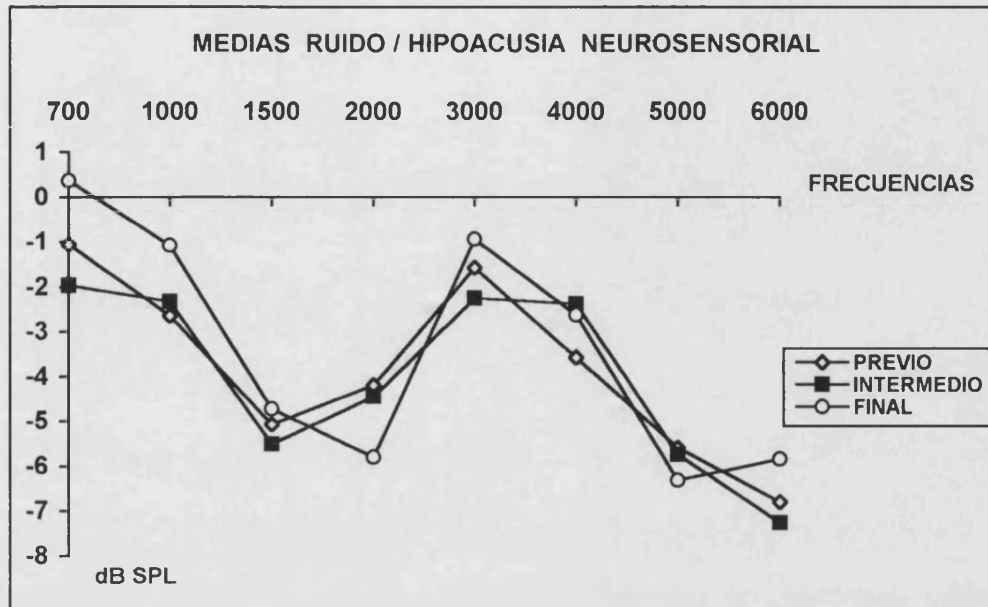
2.7.1. PACIENTES NORMOOYENTES:



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	-1,48	-0,91	-4,46	-3,38	-2,66	-4,77	-5,39	-4,22
Intermedio	-1,31	-0,80	-3,90	-2,55	-2,05	-4,16	-4,54	-4,53
Final	-1,46	-0,68	-3,14	-2,87	-1,42	-3,10	-4,73	-4,58
p entre controles	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 23: Estudio comparativo. Ruido. Grupo Cisplatino / Normooyentes

2.7.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	-1,06	-2,64	-5,06	-4,20	-1,58	-3,58	-5,59	-6,80
Intermedio	-1,97	-2,33	-5,51	-4,45	-2,26	-2,38	-5,73	-7,26
Final	0,36	-1,08	-4,72	-5,80	-0,94	-2,63	-6,31	-5,84
p entre controles	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 24: Estudio comparativo. Ruido. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial

En los **niveles de Ruido**, tanto en los Normooyentes, como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, no se observan cambios significativos entre controles, lo cual elimina este factor distorsionador de cara a comparar las amplitudes de los DPOAE (Figuras 23 y 24).

En los dos grupos de pacientes, los niveles de Ruido son mayores en las frecuencias de 700 y 1000 Hz, como sucede habitualmente en un DP-Grama, observando además un pico de nivel de ruido en 3000 Hz que no suele ser habitual en esta frecuencia.

Frecuencia (Hz)	Nivel de Ruido (dB)	P-valor
700	23.4	0.0001*
1000	23.4	0.0001*
1500	23.4	0.0001*
2000	23.4	0.0001*
3000	23.4	0.0001*
4000	23.4	0.0001*

2.8. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes del Valor Neto: $[(2f_1 - f_2) - (\text{Ruido})]$, entre el *Control Previo* y el *Control Intermedio*:

2.8.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXXVI

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,742	5,531	0,00001*
1000	19	0,601	6,665	0,00001*
1500	19	0,563	6,217	0,00001*
2000	19	0,584	7,372	0,00001*
3000	19	0,184	6,396	0,00001*
4000	19	0,285	6,158	0,00001*
5000	19	0,364	8,660	0,00001*
6000	19	0,007	4,299	0,0003*

2.8.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXVII**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	0,552	4,351	0,0002*
1000	29	0,758	4,618	0,0001*
1500	29	0,541	5,203	0,00001*
2000	29	0,756	5,388	0,00001*
3000	29	0,276	4,152	0,0003*
4000	29	0,678	3,487	0,001*
5000	29	0,339	3,219	0,003*
6000	29	0,469	2,384	0,02*

2.9. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes del Valor Neto: $[(2f_1-f_2) - (\text{Ruido})]$, entre el *Control Previo* y el *Control Final*:

2.9.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXXVIII

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,341	5,494	0,00001*
1000	19	0,320	8,401	0,00001*
1500	19	0,184	11,83	0,00001*
2000	19	0,025	9,375	0,00001*
3000	19	-0,066	10,21	0,00001*
4000	19	-0,193	9,380	0,00001*
5000	19	-0,165	13,84	0,00001*
6000	19	0,231	7,299	0,00001*

2.9.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXIX**

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	-0,140	5,074	0,00001*
1000	29	0,235	4,866	0,00001*
1500	29	0,109	7,282	0,00001*
2000	29	0,362	6,874	0,00001*
3000	29	-0,075	6,227	0,00001*
4000	29	0,437	4,084	0,0003*
5000	29	0,534	4,380	0,0001*
6000	29	0,057	3,026	0,005*

2.10. Estudio comparativo de las medias de las amplitudes del Valor Neto: $[(2f_1 - f_2) - (\text{Ruido})]$, entre el *Control Intermedio* y el *Control Final*:

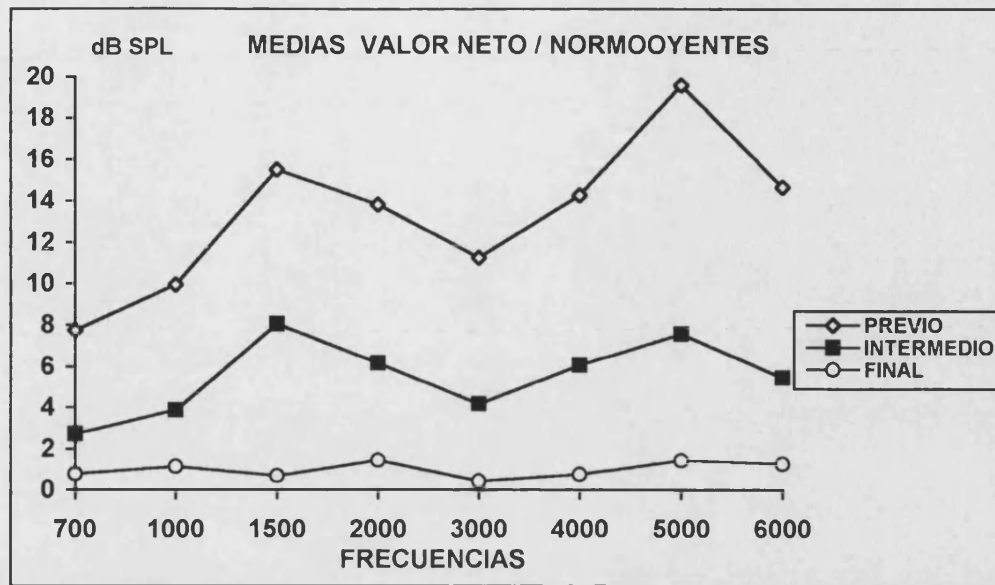
2.10.1. PACIENTES NORMOOYENTES:

TABLA LXXX

Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	19	0,657	2,900	0,009*
1000	19	0,543	3,658	0,001*
1500	19	0,405	6,056	0,00001*
2000	19	0,173	4,328	0,0003*
3000	19	0,108	5,391	0,00001*
4000	19	0,379	6,121	0,00001*
5000	19	0,380	4,862	0,0001*
6000	19	0,614	5,182	0,00001*

2.10.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:**TABLA LXXXI**

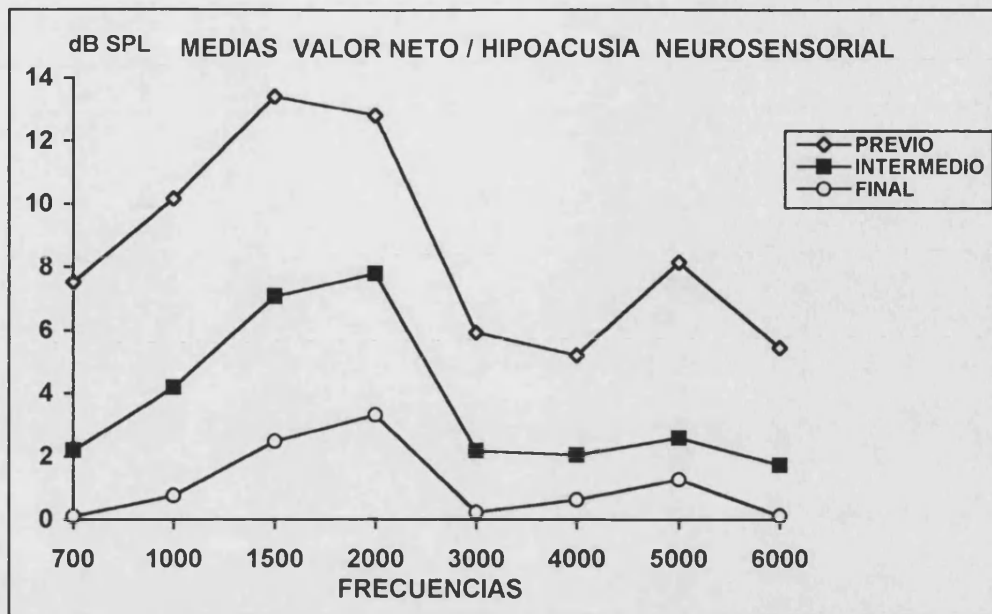
Frecuencias	GL	Correlación	Valor de la t	p
700	29	-0,034	3,437	0,002*
1000	29	0,257	2,466	0,02*
1500	29	0,644	5,111	0,00001*
2000	29	0,672	4,900	0,00001*
3000	29	0,375	3,937	0,0005*
4000	29	0,781	2,651	0,01*
5000	29	0,409	1,547	0,05*
6000	29	0,602	2,287	0,03*



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	7,77	9,94	15,52	13,83	11,26	14,27	19,62	14,68
Intermedio	2,71	3,87	8,06	6,18	4,18	6,06	7,58	5,46
Final	0,79	1,13	0,69	1,43	0,42	0,75	1,44	1,25
p entre controles	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 25: Estudio comparativo. Valor Neto. Grupo Cisplatino / Normooyentes

En el grupo Cisplatino / Normooyentes, cuando comparamos entre controles el **Valor Neto**: $[(2f1-f2) - (\text{Ruido})]$, observamos un paralelismo con lo acaecido al comparar sólo DPOAE $2f1-f2$: Disminuciones significativas* de amplitudes en todas las frecuencias del DP-Grama, con mayores variaciones en frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz (Figura 25).



MEDIAS	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
Previo	7,52	10,17	13,43	12,83	5,93	5,21	8,15	5,46
Intermedio	2,19	4,18	7,07	7,79	2,18	2,05	2,58	1,73
Final	0,10	0,75	2,47	3,31	0,23	0,63	1,27	0,12
p entre controles	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 26: Estudio comparativo. Valor Neto. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial

En la comparación del **Valor Neto**: $[(2f_1 - f_2) - (\text{Ruido})]$, los pacientes del grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial, presentan cambios significativos* de amplitudes entre controles en todas las frecuencias del DP-Grama, con mayores reducciones en frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz, siendo menores las disminuciones en las frecuencias de 3000, 4000, 5000 y 6000 Hz (Figura 26).

3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS

Hemos querido comparar los siguientes grupos de poblaciones diferentes:

- **Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino**
- **Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias)** en cada uno de los grupos anteriores.

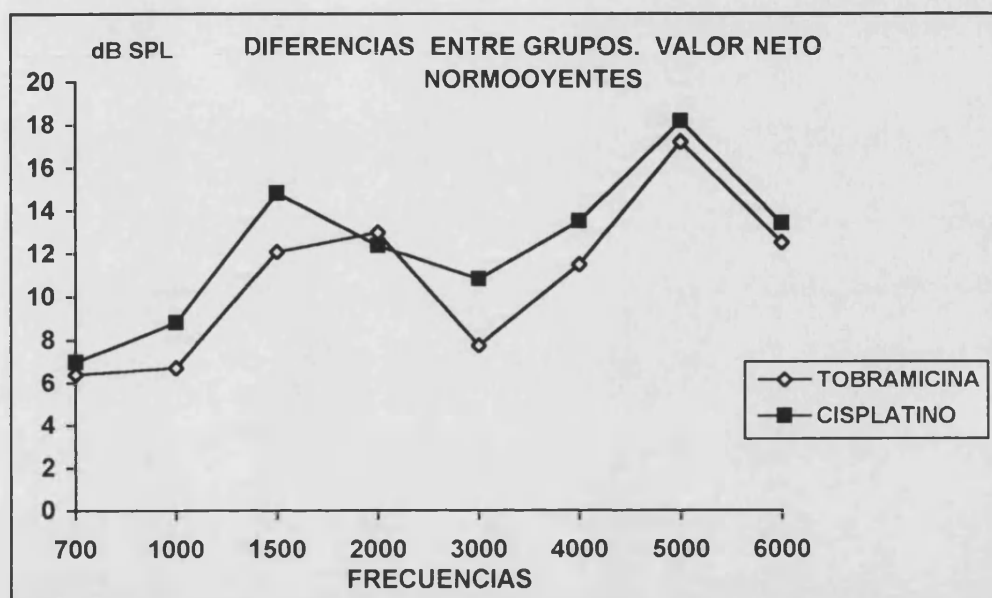
Para realizar este estudio comparativo, hemos determinado previamente en cada uno de los pacientes la diferencia existente en dB SPL, entre el Control Previo y el Control Posterior (*Grupo Tobramicina*) y entre el Control Previo y el Control Final (*Grupo del Cisplatino*) del **Valor Neto** $[(2f_1-f_2) - (\text{Ruido})]$, procediendo de la misma manera en el caso de *Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial* (Presbiacusias), calculando las medias en cada una de las frecuencias del DP-Grama (entre 700-6000 Hz), para de esta manera, valorar cual de los dos medicamentos ototóxicos a las dosis administradas y en que tipo de pacientes, determina mayores cambios tras la monitorización con el registro de DPOAE.

Para establecer esta comparación, hemos utilizado el parámetro del Valor Neto, ya que tiene una mayor validez al eliminar el factor distorsionador del ruido de fondo.

El test estadístico comparativo empleado ha sido la **Prueba t para medias de dos muestras independientes**.

3.1. Estudio comparativo de las diferencias entre controles, de las medias del Valor Neto entre el Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino:

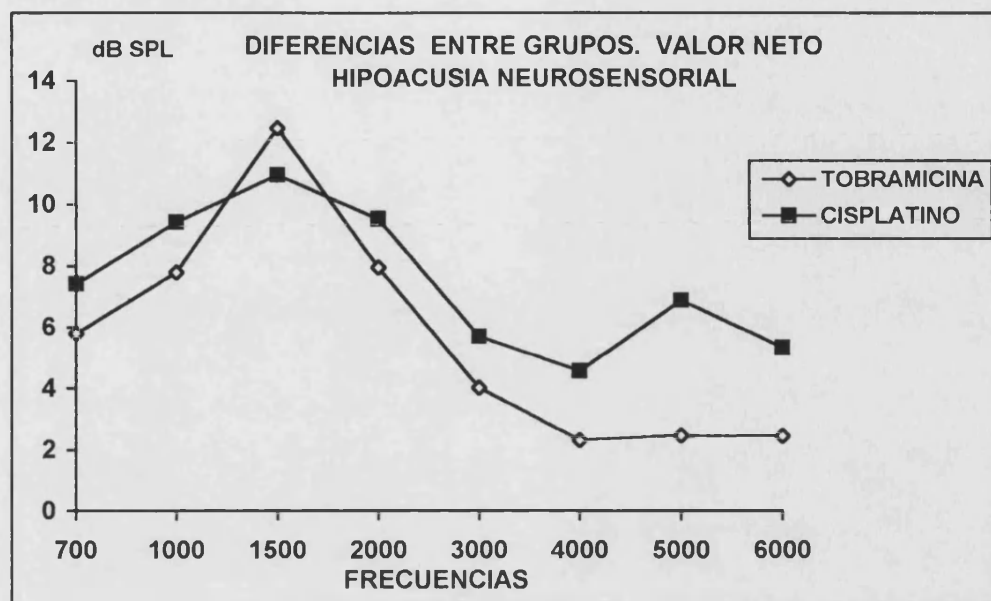
3.1.1. PACIENTES NORMOOYENTES:



Diferencias entre controles	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
TOBRAMICINA	6,40	6,72	12,09	12,99	7,76	11,51	17,23	12,53
CISPLATINO	6,98	8,81	14,83	12,40	10,84	13,52	18,18	13,43
Grados Libertad	38	38	38	38	38	38	38	38
Valor de la t	-0,26	-1,14	-1,21	0,28	-2,06	-0,86	-0,39	-0,29
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 27: Estudio comparativo entre el Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino. Pacientes Normooyentes

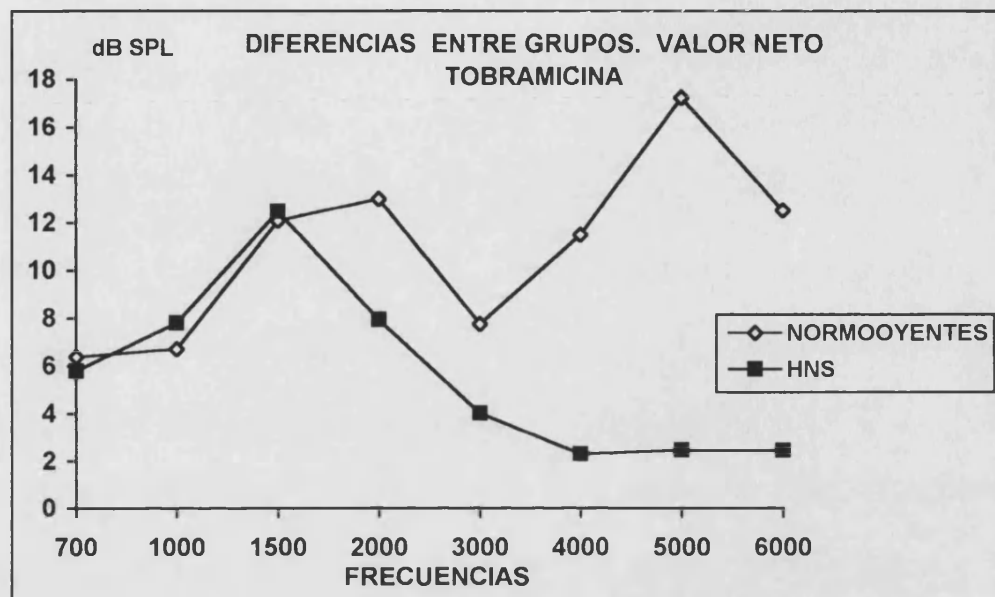
3.1.2. PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL:



Diferencias entre controles	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
TOBRAMICINA	5,80	7,80	12,47	7,94	4,02	2,31	2,47	2,45
CISPLATINO	7,42	9,42	10,96	9,52	5,70	4,58	6,88	5,34
Grados Libertad	48	48	48	48	48	48	48	48
Valor de la t	-0,82	-0,59	0,62	-0,82	-1,10	-1,48	-2,13	-1,22
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 28: Estudio comparativo entre el Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino. Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial

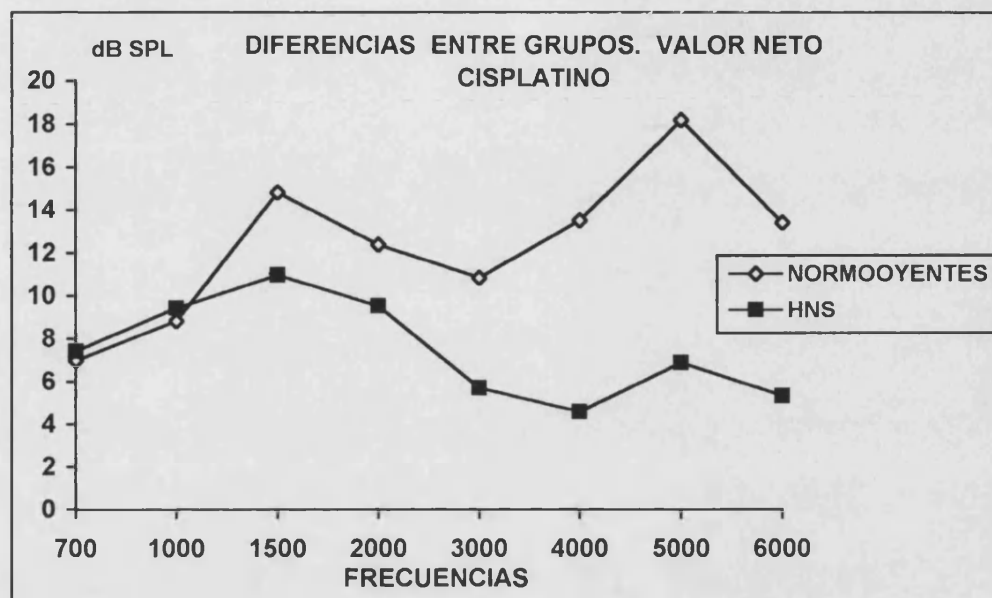
3.2. Estudio comparativo de las diferencias entre el Control Previo y el Control Posterior (*Grupo de la Tobramicina*), de las medias del Valor Neto entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial:



Diferencias entre controles	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
NORMOOYENTES	6,40	6,72	12,09	12,99	7,76	11,51	17,23	12,53
HNS	5,80	7,80	12,47	7,94	4,02	2,31	2,47	2,45
Grados Libertad	38	38	38	38	38	38	38	38
Valor de la t	0,26	-0,46	-0,18	2,19	2,40	4,17	6,50	4,01
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 29: Estudio comparativo entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial. Grupo Tobramicina

3.3. Estudio comparativo de las diferencias entre el Control Previo y el Control Final (*Grupo del Cisplatino*), de las medias del Valor Neto entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial:



Diferencias entre controles	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
NORMOOYENTES	6,98	8,81	14,83	12,40	10,84	13,52	18,18	13,43
HNS	7,42	9,42	10,96	9,52	5,70	4,58	6,88	5,34
Grados Libertad	48	48	48	48	48	48	48	48
Valor de la t	-0,22	-0,25	1,86	1,43	3,68	4,97	5,30	3,14
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*	< 0,05*

Figura 30: Estudio comparativo entre Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial. Grupo del Cisplatino

3.4. COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS:

- **Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino**
- **Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial**

Podemos deducir de estos resultados las siguientes conclusiones:

- A las dosis administradas, ha habido mayores cambios (reducciones) de amplitudes de los DPOAE 2f1-f2 en casi todas las frecuencias del DP-Grama, en los pacientes que tomaron **Cisplatino** que en los pacientes que tomaron **Tobramicina**, aunque sólo se determinen variaciones significativas*:

- En la frecuencia 3000 Hz en los pacientes Normooyentes (Figura 27).
- En las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz, en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias) (Figura 28).

- Considerando exclusivamente el grupo de la **Tobramicina**, se observan en general cambios mayores en los pacientes Normooyentes con respecto a los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial. Estas modificaciones son significativas* en las frecuencias: 2000, 3000, 4000, 5000 y 6000 Hz (Fig. 29).

- Si tenemos en cuenta el grupo del **Cisplatino**, las modificaciones de mayor magnitud, también acontecen en los pacientes Normooyentes con respecto a los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, siendo significativas* en las frecuencias de 1500, 3000, 4000, 5000 y 6000 Hz (Figura 30).

VII. DISCUSIÓN

1. SISTEMA DE REGISTRO DE DPOAE

1.1. EQUIPO DE REGISTRO

Todos los registros de DPOAE 2f1-f2 los hemos realizado utilizando el Analizador Otodinámico ILO 92, que es una versión actualizada del ILO 88.

Con el desarrollo del Analizador Otodinámico ILO 88 y sus versiones posteriores, se han logrado equiparar los resultados obtenidos por los distintos autores, ya que la mayoría de equipos de investigación trabajan con este sistema de examen. De esta manera se han podido establecer una serie de criterios válidos sobre los parámetros que nos indican en qué condiciones han sido realizados los registros, así como los tipos de respuesta obtenidos.

El Analizador Otodinámico ILO 92 reúne los **requisitos** para poder ser considerado un sistema idóneo en la obtención de Otoemisiones Acústicas (Bray, 1989):

- Escasas dimensiones
- Fácil transporte
- Manejo fácil del Software
- Capacidad de ser utilizado por personal no especializado
- Fácil identificación del nivel de ruido
- Claro reconocimiento de la respuesta
- Cuantificación numérica de DPOAE
- Con un único Hardware y con las versiones actualizadas del ILO 88 (ILO 92, ILO 96), acopladas a un ordenador, podemos realizar registros de los diferentes tipos de Otoemisiones Acústicas: SOAE, TEOAE y DPOAE.

Un inconveniente que encontramos en el equipo de registro, radica en la **sonda acústica**. Este elemento está constituido por dos altavoces emisores de estímulos y un micrófono receptor de la respuesta que se ajustan en el CAE.

La frecuente obturación por cerumen de los orificios de salida de los transductores, hacen necesaria su extracción mediante la manipulación con agujas, con riesgo de rotura. También hemos encontrado a veces, dificultad en la colocación de la sonda por acoplamiento insuficiente de la misma en el CAE.

1.2. SELECCIÓN DEL ESTÍMULO

A través de un sintetizador de dos canales se generan dos tonos puros o tonos primarios de estimulación, que son llevados al CAE y mezclados acústicamente para generar los Productos de Distorsión.

Estos tonos primarios denominados **f1** y **f2** tienen:

- Cada uno de ellos una frecuencia determinada
- Una relación constante entre las dos frecuencias: $f2/f1$
- Unas intensidades precisas: $I1 = I2$

Según modifiquemos las características de estimulación de los tonos primarios (**frecuencia, relación entre frecuencias e intensidad**), será posible obtener variaciones de los registros de DPOAE $2f1-f2$.

En nuestro trabajo hemos empleado las siguientes características de estímulo:

- **Frecuencia** de estímulo variable cada $1/2$ octava: Ocho puntos de análisis frecuencial del DP-Grama entre 700 y 6000 Hz.
- **Relación entre frecuencias**: $f2/f1 = 1.213$, siendo $f2 > f1$
- **Intensidades**: $I1 = I2 = 75$ dB SPL

En lo relativo a la **relación entre frecuencias** de los tonos primarios está admitido que cuando $f_2/f_1 = 1.213$, se evocan los DPOAE $2f_1-f_2$ de mayor amplitud, aplicable para frecuencias comprendidas entre 500 y 8000 Hz. Por lo tanto y coincidiendo con nosotros, es considerada por la mayoría de autores como la relación óptima: Lonsbury-Martin (1990), Rasmussen (1993), Kumagai (1995), Contreras (1996), Suckfüll (1996), Mulheran (1997).

En cuanto a las variaciones de **intensidades** de los tonos primarios de estimulación, es claro que los DPOAE $2f_1-f_2$ generados por primarios de baja intensidad (< 60 dB SPL), muestran una mayor sensibilidad ante la administración de ototóxicos, que aquéllos evocados por estímulos de alta intensidad (> 70 dB SPL). A este respecto:

Avan y Bonfils (1993), en uno de sus trabajos utilizan diversas intensidades de estímulo entre 40 y 70 dB SPL para registrar DPOAE en un grupo de sujetos normooyentes y en un grupo con hipoacusia neurosensorial. Cocluyen que cuando trabajan con intensidades < 60 dB SPL, los resultados aportan información específica de la situación coclear, con una fuerte correlación entre umbrales audiométricos y amplitudes de los DPOAE; sin embargo con intensidades > 70 dB SPL los Productos de Distorsión obtenidos son más complejos, ofreciendo una información menos específica y más general sobre el estado coclear, perdiendo sensibilidad en los oídos con hipoacusia neurosensorial.

Lonsbury-Martin (1993) tras la administración de ácido etacrínico a animales de experimentación, advierte que los DPOAE obtenidos a 55 dB SPL, disminuían rápidamente de amplitud a los 15 minutos tras su toma. Al mismo tiempo, en los DPOAE registrados tras la estimulación con 75 dB SPL se observaban escasas modificaciones de los mismos. Según estos resultados, es

claro que los DPOAE 2f1-f2 generados por tonos primarios de baja intensidad, muestran una mayor vulnerabilidad tras la administración de determinados ototóxicos, que aquéllos evocados por primarios de alta intensidad.

Este mismo autor y otros (Mills, 1994; Whitehead, 1995; He, 1997), explican que los DPOAE provocados por primarios de baja intensidad, evidencian micromecanismos activos de las CCE, mientras que los DPOAE generados por primarios de alta intensidad, reflejan mecanismos coleares de tipo pasivo.

Contreras (1996), al comparar los DP-Gramas de sujetos normooyentes mayores y menores de 35 años, estimulando a intensidades de 75 y 55 dB SPL, demuestra que cuando aplica 55dB SPL en los individuos mayores de 35 años, a partir de la frecuencia de 3000 Hz se observa una inclinación negativa de la curva del DP-Grama, desapareciendo el pico característico de los normooyentes en 5000 Hz. Esto es compatible con un deterioro coclear en las frecuencias más agudas de estos individuos > 35 años, aspecto no detectado en la audiometría convencional.

Nosotros hemos empleado una intensidad de estimulación de 75 dB SPL, (I1=I2= 75 dB SPL), tanto en normooyentes como en pacientes con hipoacusia neurosensorial.

Para hacer las comparaciones de forma más homogénea y clara siempre hemos utilizado la misma intensidad de estímulo en cada uno de los controles. Utilizar niveles de intensidad de estímulo más bajos, quizá hubiera supuesto en el grupo de hipoacusias neurosensoriales unos resultados con mayor sensibilidad en el registro de DPOAE, pero con resultados menos uniformes.

1.3. INFLUENCIA DEL RUIDO EN LA AMPLITUD DE LOS DPOAE

A pesar de utilizar una cabina audiométrica insonorizada para el registro de DPOAE, uno de los problemas más persistentes en la realización de este trabajo, ha sido la de minimizar la presencia de ruido. Este ruido de fondo proviene del aparataje utilizado, del ambiente exterior y del propio sujeto. Las variaciones anatómicas del CAE en cada individuo, junto a los problemas de acoplamiento de la sonda, también contribuyen a las dificultades para conseguir un bajo nivel de ruido. En aquellas ocasiones en las que el nivel de ruido quedaba por encima del criterio de amplitud, se repetían los registros con el fin de disminuirlo, alargando excesivamente la prueba.

La influencia del **ruido** en las regiones de frecuencias graves del DP-Grama (< 1000 Hz) es comentada por todos los autores:

Para Roede (1993), la mayor variabilidad de las amplitudes de los DPOAE en frecuencias graves viene justificada, porque en esta región frecuencial es en dónde se registran mayores niveles de ruido.

En el estudio de Moulin (1993), el nivel de ruido detectado en frecuencias < 1000 Hz, fue significativamente más alto (-3,3 dB SPL), que el encontrado en las frecuencias > 1000 Hz (-11,1 dB SPL).

Schlogel (1995), en un trabajo con sujetos normooyentes y con hipoacusia neurosensorial, refiere que en las frecuencias < 1500 Hz, incluso en los normooyentes, la amplitud de los DPOAE excede muy ligeramente o no supera el umbral de ruido.

Contreras (1996), en un amplio grupo de normoyentes observa que en la frecuencia de 700 Hz, el nivel de ruido se superpone al de las amplitudes de los

DPOAE y va invirtiéndose esta disposición de forma progresiva para las frecuencias más agudas.

En nuestro trabajo los niveles de ruido, tanto en Normooyentes, como en pacientes con Hipoacusia Neurosensorial y en ambos grupos de trabajo (Tobramicina y Cisplatino), también son mayores en las frecuencias graves que en las agudas, sin observar cambios significativos de umbrales entre controles, eliminando este factor de cara a comparar las sucesivas amplitudes de los DPOAE (Figuras 17,18, 23 y 24).

2. MONITORIZACIÓN DE OTOTOXICIDAD CON OTOEMISIONES ACÚSTICAS: TEOAE Vs. DPOAE

Las Otoemisiones Acústicas son señales sonoras generadas de forma espontánea o provocada como respuesta a estímulos acústicos. Representan una medida objetiva de la función micromecánica activa de las CCE.

El uso de medicación ototóxica como los antibióticos aminoglucósidos o el cisplatino, es capaz de provocar hipoacusias neurosensoriales al afectar la integridad de las CCE del oído interno. Como el origen y las propiedades de las Otoemisiones Acústicas están en relación con la función de estas células, cabe esperar que esta técnica audiológica refleje la influencia que sobre las mismas ejercen los agentes ototóxicos. De esta forma, la monitorización con Otoemisiones Acústicas, es un método útil para la identificación precoz de la ototoxicidad medicamentosa.

En la práctica clínica, son las Otoemisiones Acústicas Provocadas (TEOAE y DPOAE), las utilizadas por los investigadores y clínicos para valorar la función coclear cuando ésta es agredida por ciertos fármacos, ya que ambas:

- Son técnicas no invasivas, fáciles de medir y objetivas
- Requieren breves periodos de examen
- Son muy sensibles
- Están presentes en oídos normales con una incidencia del 96-100 %
- Reducidas o ausentes en oídos patológicos

La utilización de **TEOAE** en la monitorización de Ototoxicidad se recoge en la bibliografía:

Beck, en 1992, realiza un trabajo en 12 pacientes que tomaron una dosis total de Cisplatino de 300 mg/m². Comprueba que en el 86 % de los oídos se obtuvieron disminuciones en la amplitud de TEOAE, con una pérdida media del 13 % al final del tratamiento.

En 1993, Probst et al., elaboran un estudio en 166 oídos, tanto normales, como con afectación neurosensorial, registrando al mismo tiempo TEOAE y DPOAE y comparando ambos resultados con los de los umbrales de la audiometría tonal. Llegan a la conclusión que es preferible el uso de TEOAE para propósitos de screening, mientras que los DPOAE son más convenientes para monitorizar clínicamente cambios de la función coclear.

Un trabajo de Zorowka en 1993, nos indica un deterioro de las amplitudes de TEOAE en el 100 % de los niños sometidos a tratamiento con Cisplatino.

Hotz et al. (1994), encontraron disminuciones significativas de amplitud y reproductibilidad de este tipo de otoemisión (TEOAE) en pacientes que estaban recibiendo aminoglucósidos. Estos cambios fueron más notables en los enfermos que llevaban más días de tratamiento.

En 10 pacientes tratados con 1 gr de estreptomina /día / durante un mes, en la mayoría de oídos se producía una disminución importante de las amplitudes de TEOAE, mientras que los umbrales audiométricos no mostraban cambios a efectos estadísticos (Furst, 1995).

En cinco voluntarios normooyentes que tomaron quinina, se procedió al registro de: Umbrales tonales, TEOAE y DPOAE. Tras la administración del fármaco, se encuentran las siguientes reducciones medias de amplitud: 4,5 dB SPL para TEOAE y 1,5 dB SPL para DPOAE. Ante estos resultados, los autores

(Berninger et al., 1995) concluyen que el registro de TEOAE es más sensible que el registro de DPOAE evocados por estímulos de alta intensidad (> 70 dB SPL), para identificar pérdidas auditivas neurosensoriales mínimas de origen coclear.

El uso de TEOAE, tiene sin embargo ciertas **limitaciones** de cara a poder utilizarse en la detección precoz de ototoxicidad por fármacos:

El rango de frecuencias que analizan las TEOAE está limitado a las frecuencias medias (1000-2000 Hz), siendo las agudas las primeras en afectarse.

Las TEOAE proporcionan menor información sobre la especificidad frecuencial, ya que el click de estimulación es una señal de banda ancha que estimula la totalidad de la cóclea. Esto puede subsanarse en parte registrando TEOAE provocadas por estímulos tipo Tone Burst, ya que en este caso el estímulo concentra su energía en una estrecha banda de frecuencias.

A este respecto, en el trabajo de Hotz et al. (1994), que monitorizan con TEOAE el efecto ototóxico provocado por aminoglucósidos, se refiere una tendencia en la recuperación de las TEOAE provocadas por clicks y no en las TEOAE provocadas por estímulos tipo Tone Burst de 4 kHz, una vez transcurrido cierto tiempo tras finalizar el tratamiento, lo que sugiere la idea de una mayor susceptibilidad de las CCE de la parte basal de la cóclea, ya que el estímulo, en este caso (Tone Burst) centra su energía en las frecuencias altas.

Además hay que tener en cuenta que en personas con hipoacusias $>$ de 30 dB HL, no suelen obtenerse TEOAE, por lo que en estos casos carecería de valor su registro de cara a una monitorización secuencial en el tiempo, quedando limitado su uso en personas normooyentes o con hipoacusias leves.

La utilización de **DPOAE** en la monitorización de ototoxicidad medicamentosa descansa sobre varias **ventajas** (Bonfils et al., 1994):

- Este tipo de otoemisiones son fácilmente registradas con una sonda introducida en el CAE de los adultos o de los niños.

- Los DPOAE son un test objetivo, rápido y no invasivo para realizar un screening de la función coclear. Su interpretación clínica es bastante sencilla.

- Tienen mayor especificidad y espectro frecuencial que TEOAE: A este respecto:

Gorka et al. (1993) realizan un trabajo con TEOAE y DPOAE, de cara a comparar la especificidad frecuencial de estos tests en pacientes con hipoacusias neurosensoriales: En 500 Hz, ambos tienen una escasa especificidad frecuencial. En 1000 Hz, TEOAE tienen más especificidad frecuencial que DPOAE. En 2000 Hz, ambos tests tienen buena especificidad frecuencial. En 4000 y 6000 Hz, la especificidad de DPOAE está muy por encima que la de TEOAE.

El hecho de que el registro de DPOAE sea un test con alta especificidad frecuencial en frecuencias agudas con respecto a TEOAE, tiene la ventaja, de que la información sobre la función coclear en estas frecuencias, es un indicador precoz de daño coclear en las regiones basales de la misma, que son las más vulnerables en condiciones patológicas tales como los ototóxicos (Kim, 1996).

Las propiedades de los DPOAE obtenidos dependen del “status” de la región coclear dónde se generan, así como de los tonos primarios de estimulación: Frecuencia, relación entre frecuencias e intensidad. Con una adecuada selección de los tonos primarios podremos obtener información objetiva con especificidad frecuencial del estado coclear.

Otro dato que diferencia los DPOAE con respecto a las TEOAE, es que podemos registrar DPOAE en oídos con hipoacusias de hasta 45-55 dB HL

(dependiendo de la frecuencia testada), en los que no es posible obtener TEOAE. Este hecho nos permite utilizar los Productos de Distorsión en pacientes que ya presenten hipoacusias de grado ligero-moderado y de esta manera poder monitorizar de forma secuencial el efecto ototóxico.

En nuestro estudio hemos preferido utilizar el registro de DPOAE para la monitorización de ototoxicidad, por dos motivos fundamentales que ya hemos citado:

Su mayor espectro frecuencial, con la posibilidad de obtener información de las áreas basales de la cóclea, y también porque nos va a permitir estudiar un número mayor de pacientes, ya que podremos incluir enfermos con hipoacusias previas.

3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la última década han sido varios los trabajos que recogen la utilidad del registro de DPOAE en la monitorización de la ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos y cisplatino, tanto en los animales de experimentación como en el hombre. Algunos de estos estudios comparan el rendimiento de los DPOAE en relación con otros tests audiológicos como pueden ser: La Audiometría Convencional, la Audiometría de Alta Frecuencia o los Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral. Con referencia a esto:

Brow et al. (1989), refieren cambios de DPOAE $2 f_1 - f_2$ en conejillos de indias después de ser tratados con aminoglucósidos. Estas modificaciones se detectaron más precozmente que las lesiones morfológicas cocleares encontradas con microscopía electrónica. En 1990, McAlpine estudia el efecto ototóxico del cisplatino en animales, utilizando DPOAE. Encuentra disminuciones de DPOAE tras el tratamiento. Estas variaciones fueron mayores cuando el cisplatino se administró junto a aminoglucósidos y furosemida, por el efecto ototóxico potenciador entre estos fármacos.

Probst et al. (1993), comparan diferentes métodos audiológicos para la monitorización clínica de ototoxicidad en humanos tras el uso de cisplatino y de aminoglucósidos. Sus resultados con similares a los nuestros, ya que al equiparar los resultados de la audiometría tonal con los del registro de DPOAE, concluyen que se observan unas variaciones mayores y más precoces con los DPOAE que con la audiometría tonal. También señalan mayor sensibilidad de los Productos de Distorsión para una temprana detección de daño coclear por fármacos.

Henley (1994), describe en su trabajo la toxicidad coclear en ratas provocada por aminoglucósidos. Refiere que el registro de DPOAE es

particularmente sensible a este efecto, ya que se expresa inicialmente sobre las CCE de la región basal de la cóclea (frecuencias altas), refiriendo una disminución de amplitudes de DPOAE y un incremento de umbrales para obtenerlos.

En 1995, Kumagai describe la correlación existente entre el daño en las CCE provocado por aminoglucósidos en los conejillos de indias (estudio histopatológico con microscopio óptico), y los niveles de DPOAE. Llega a las siguientes conclusiones:

- Los DP-Gramas y los cocleogramas (éstos, construidos calculando los porcentajes de CCE intactas en tramos de 1 mm.) muestran idénticos modelos de afectación por frecuencias.

- La generación de DPOAE requiere la integridad de las CCE.

- El registro de DPOAE proporciona información acerca de la distribución coclear del daño de las CCE sin necesidad de investigaciones histopatológicas.

- Los DPOAE son de utilidad en la clínica para monitorizar el efecto ototóxico de los aminoglucósidos o de otros agentes nocivos.

En un trabajo de Revai et al. (1995), se evalúan con DPOAE los efectos tóxicos cocleares de los aminoglucósidos en un grupo de neonatos tratados por diversas infecciones neonatales. No encuentran DPOAE en varios de ellos tras el tratamiento. Consideran por tanto, que los DPOAE son un método objetivo de monitorización auditiva en esta época de la vida.

En un estudio idéntico al nuestro, pacientes con carcinoma de próstata tratados con cisplatino, fueron monitorizados para detectar ototoxicidad, con audiometría convencional y con DPOAE. Coincidiendo con nuestros resultados,

se encontraron cambios en los DPOAE más precoces que con la audiometría convencional (Ozturan et al., 1996).

Un grupo de animales tratados con cisplatino fueron monitorizados con DPOAE y Potenciales Evocados Auditivos, antes y después del tratamiento. Los resultados se compararon con un grupo control tratado con suero fisiológico. No se observaron cambios a los dos días de tratamiento. A los cinco días, se observaron aumentos en los umbrales de DPOAE y de Potenciales Evocados Auditivos en los animales tratados con respecto al grupo control (Sie et al., 1997).

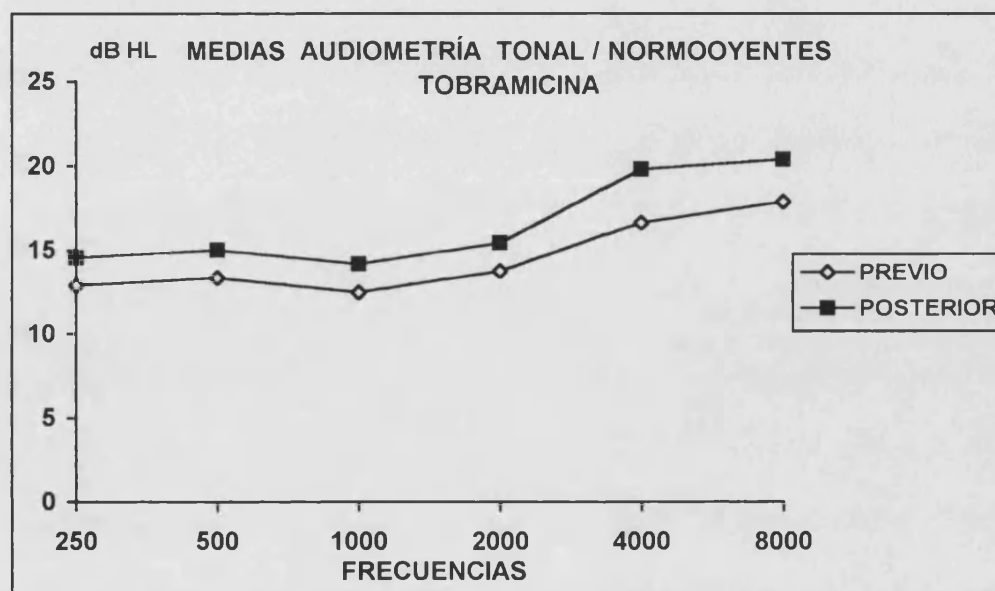
Se comparan en un trabajo (Mulheran et al., 1997) los resultados con DPOAE y umbrales de la audiometría convencional, en 15 enfermos con Fibrosis Quística tratados con dosis acumulativas de aminoglucósidos. En 14 de los 15 enfermos no se detectaron cambios en los umbrales audiométricos, mientras que se obtuvieron significativos descensos de amplitud, junto con aumentos de umbrales de estímulo para generar DPOAE 2f1-f2, en todos los pacientes.

Todos estos autores consideran que los Productos de Distorsión son de utilidad clínica como indicador precoz de déficit funcional de la cóclea.

Los resultados de nuestro trabajo tanto de la Audiometría Tonal, como de los DPOAE son concordantes con los citados anteriormente.

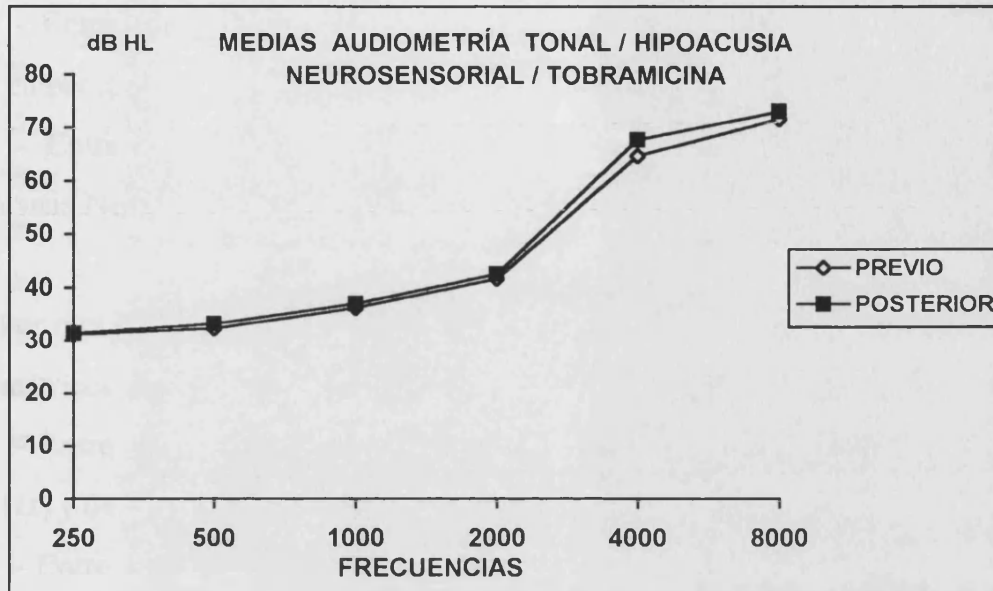
3.1. RESULTADOS DE LA AUDIOMETRÍA TONAL

En el grupo de la **Tobramicina**, tanto en los Normooyentes como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, no encontramos modificaciones significativas de los umbrales audiométricos entre el Control Previo / Control Posterior en ninguna de las frecuencias (250-8000 Hz) de la Audiometría Tonal (Fig. 31 y 32). De esta manera, a las dosis de Tobramicina administrada, este método de monitorización no ha detectado modificaciones de ototoxicidad.



MEDIAS	250	500	1000	2000	4000	8000
Previo	12,91	13,33	12,50	13,75	16,66	17,91
Posterior	14,58	15	14,16	15,41	20,83	20,41
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 31: Estudio comparativo. Audiometría Tonal. Grupo Tobramicina / Normooyentes



MEDIAS	250	500	1000	2000	4000	8000
Previo	31,11	32,22	36,11	41,46	64,72	71,76
Posterior	31,38	33,05	36,94	42,50	67,77	73,05
Valor de p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 32: Estudio comparativo. Audiometría Tonal. Grupo Tobramicina / Hipoacusia Neurosensorial

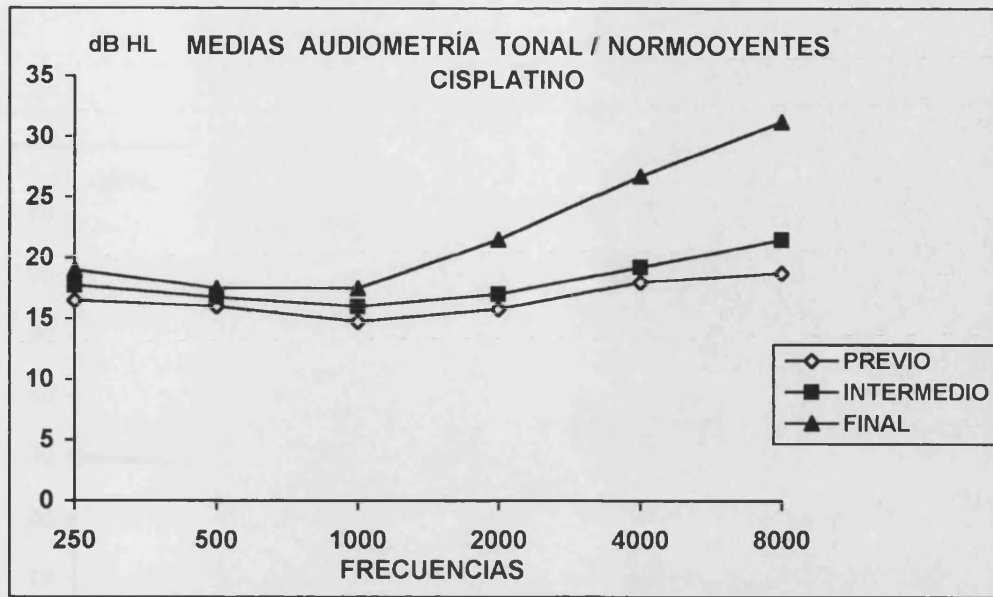
En el grupo del **Cisplatino**, no encontramos cambios significativos de los umbrales audiométricos (Figuras 33 y 34):

- Entre el Control Previo / Control Intermedio, tanto en Normooyentes como en pacientes con Hipoacusia Neurosensorial.
- Entre el Control Intermedio / Control Final de los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial.

Por otra parte, sólo hemos obtenido variaciones significativas* de umbrales audiométricos en este grupo del Cisplatino:

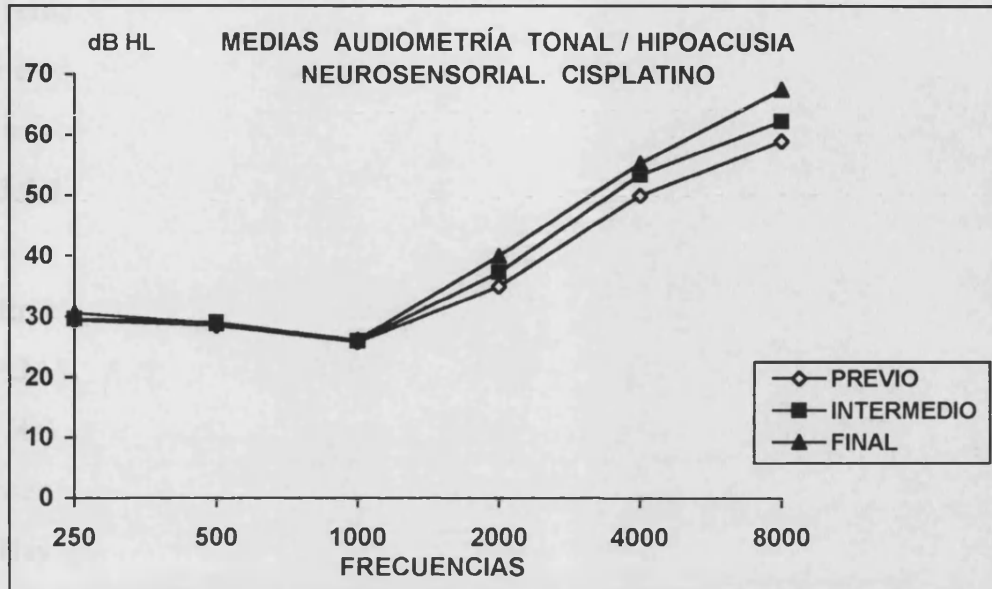
- Entre el Control Previo / Control Final de los Normooyentes (4000 y 8000 Hz) y de los que tienen Hipoacusia Neurosensorial (8000 Hz).
- Entre el Control Intermedio / Control Final de los Normooyentes (4000 y 8000 Hz).

De estos resultados puede deducirse una mayor sensibilidad de la Audiometría Tonal, en frecuencias agudas (4000 y 8000 Hz), del efecto ototóxico del CDDP administrado en los casos de mayor acumulación de dosis (entre Control Previo / Control Final).



MEDIAS	250	500	1000	2000	4000	8000
Previo	16,5	16	14,75	15,75	18	17,75
Intermedio	17,75	16,75	16	17	19,25	22,5
Final	19	17,5	17,5	21,5	26,75	31,25
p Prev/Inter	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p Prev/Final	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*
p Inter/Final	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*

Figura 33: Estudio comparativo. Audiometría Tonal. Grupo Cisplatino / Normooyentes



MEDIAS	250	500	1000	2000	4000	8000
Previo	29,42	28,46	25,76	35	50	59,03
Intermedio	29,61	29,03	25,96	37,30	53,46	62,30
Final	30,57	28,84	26,15	40	55,38	67,50
p Prev/Inter	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p Prev/Final	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05*
p Inter/Final	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Figura 34: Estudio comparativo. Audiometría Tonal. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial

3.2. RESULTADOS DEL NÚMERO DE DPOAE

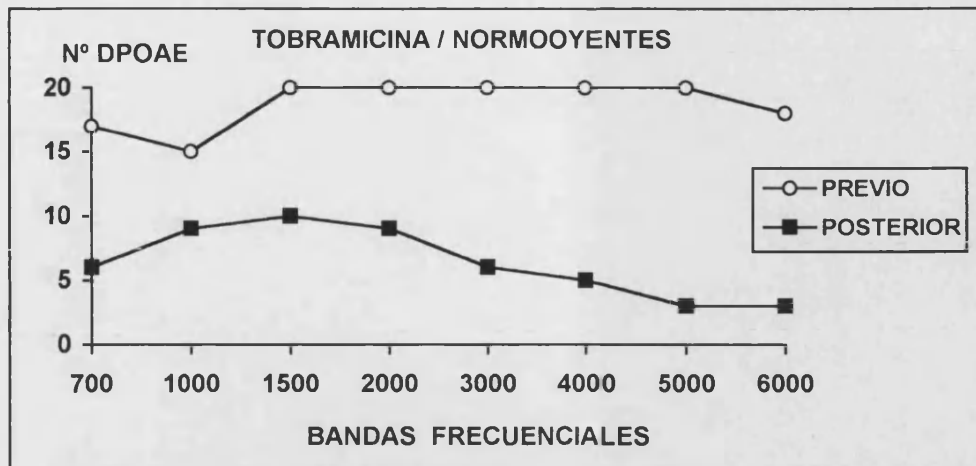
Teniendo en cuenta que un DPOAE válido es aquél cuya amplitud es mayor en 3 dB SPL al nivel de ruido, hemos obtenido los siguientes resultados:

3.2.1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

En el grupo de la **Tobramicina**, encontramos disminuciones en el Número de DPOAE 2f1-f2 en todo el espectro frecuencial del DP-Grama analizado (700-6000 Hz), tanto en los Normooyentes como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Figuras 11, 12, 35, 36 y 37).

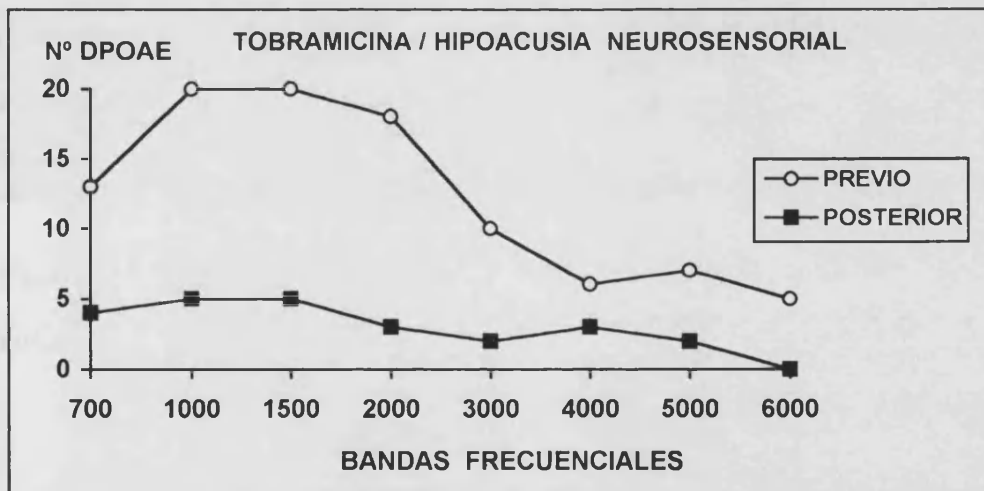
Hay pues una disparidad entre los resultados de la Audiometría Tonal / Número de DPOAE: Si el primer test no detecta variaciones significativas en ninguna de las frecuencias audiométricas, el segundo sí que detecta una reducción significativa del Número de DPOAE 2f1-f2 en todas las frecuencias examinadas.

También llama la atención, que en los Normooyentes, las mayores diferencias de Número de DPOAE entre el Control Previo / Control Posterior, se registran en las frecuencias de 3000, 4000, 5000 y 6000 Hz, mientras que los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial, presentan diferencias más marcadas en las frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz.



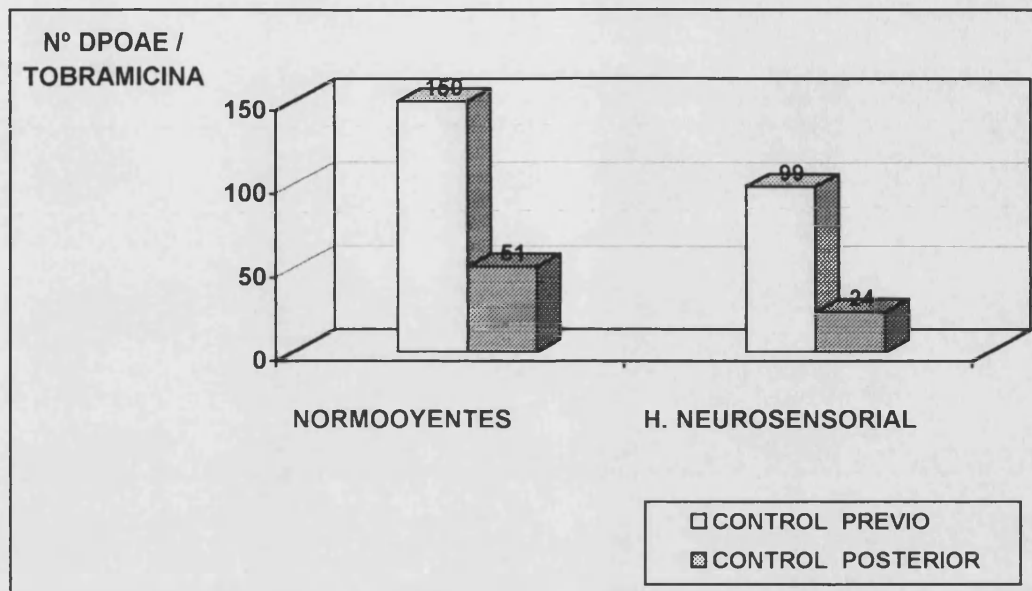
Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 150	17	15	20	20	20	20	20	18
POSTERIOR:51	6	9	10	9	6	5	3	3

Figura 35: Número de DPOAE. Grupo Tobramicina / Normooyentes



Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 99	13	20	20	18	10	6	7	5
POSTERIOR:24	4	5	5	3	2	3	2	0

Figura 36: Número de DPOAE. Grupo Tobramicina / HNS



Nº DPOAE	NORMOOYENTES	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL
Control Previo	150	99
Control Posterior	51	24
Diferencias	99	75

Figura 37: Diferencias Número de DPOAE entre Control Previo / Control Posterior. Grupo Tobramicina

3.2.2. GRUPO DEL CISPLATINO

En el grupo del **Cisplatino**, encontramos disminuciones en el Número de DPOAE 2f1-f2 en todo el espectro frecuencial del DP-Grama analizado (700-6000 Hz), tanto en los Normooyentes como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Figuras 13, 14, 38, 39 y 40).

Coincidiendo con el grupo de la Tobramicina hay una discrepancia entre los resultados de la Audiometría Tonal / Número de DPOAE:

El primer test sólo detecta variaciones significativas en alguna de las frecuencias audiométricas (4000 y 8000 Hz) y cuando ha habido mayor acumulación de dosis del CDDP (entre el Control Previo y el Control Final). Sin embargo el segundo test sí que detecta una reducción significativa del Número de DPOAE 2f1-f2 en todas las frecuencias examinadas.

En los Normooyentes, las mayores diferencias de Número de DPOAE entre el Control Previo / Control Final, se registran en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz, mientras que los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias), presentan diferencias más marcadas en las frecuencias intermedias: 1000, 1500, 2000 y 3000 Hz.

Estos resultados son similares a los del grupo de la Tobramicina, ya que en los Normooyentes al tener cócleas inicialmente sanas, se determinan mayores variaciones en las frecuencias agudas, por el efecto tóxico del fármaco en las áreas más basales de la cóclea.

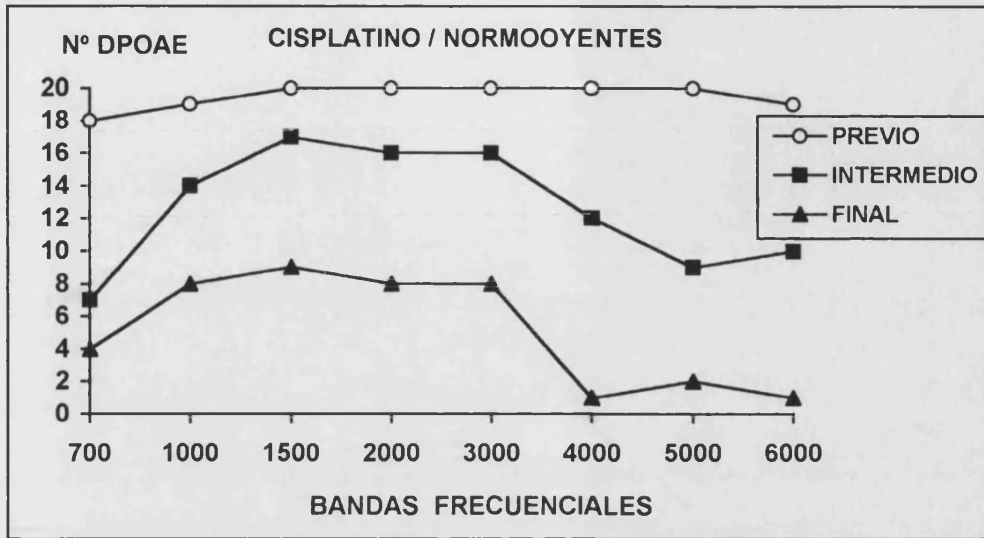
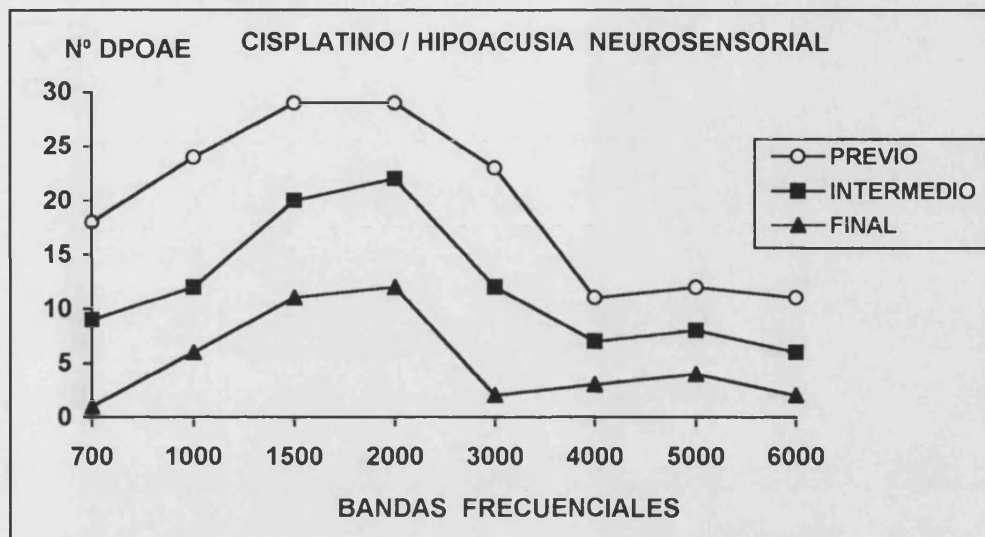
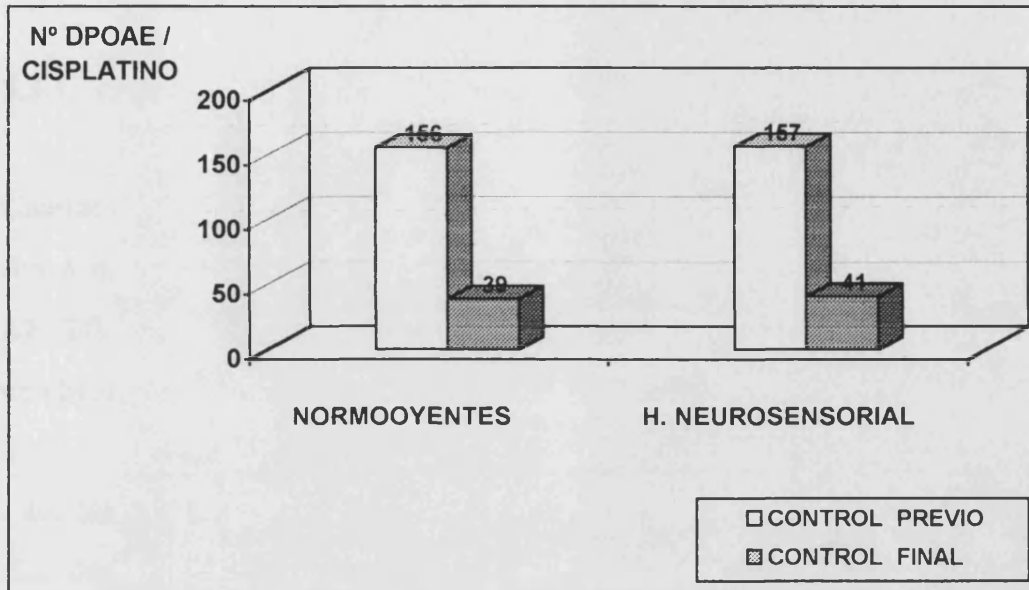


Figura 38: Número de DPOAE. Grupo Cisplatino / Normooyentes



Frecuencias	700	1000	1500	2000	3000	4000	5000	6000
PREVIO: 157	18	24	29	29	23	11	12	11
INTERMEDIO:96	9	12	20	22	12	7	8	6
FINAL: 41	1	6	11	12	2	3	4	2

Figura 39: Número de DPOAE. Grupo Cisplatino / Hipoacusia Neurosensorial



Nº DPOAE	NORMOOYENTES	HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL
Control Previo	156	157
Control Final	39	41
Diferencias	117	116

Figura 40: Diferencias Número de DPOAE entre Control Previo / Control Final. Grupo Cisplatino

3.3. RESULTADOS DE LA MONITORIZACIÓN CON DPOAE 2f1-f2

3.3.1. GRUPO DE LA TOBRAMICINA

Cuando examinamos los resultados entre el Control Previo y el Control Posterior a la toma de la Tobramicina, tanto si comparamos las amplitudes de DPOAE 2f1-f2, como si comparamos el Valor Neto [(2f1-f2) - (Ruido)], siempre obtenemos los mismos supuestos:

- En los Normooyentes encontramos cambios significativos* de DPOAE entre los dos controles, que afectan a todas las frecuencias del DP-Grama, siendo en las frecuencias agudas (4000, 5000 y 6000 Hz) dónde se observan las modificaciones más ostensibles (Figuras 15 y 19).

- En los pacientes con Presbiacusia (Hipoacusia Neurosensorial) también obtenemos variaciones significativas* en todas las frecuencias del DP-Grama, pero es en las frecuencias intermedias (1000, 1500 y 2000 Hz) dónde se contemplan las mayores modificaciones, siendo menores los cambios en las frecuencias agudas (Figuras 16 y 20) aunque también son significativos.

A la vista de esto, apreciamos una coincidencia de estos resultados (DPOAE 2f1-f2 y Valor Neto) con los obtenidos en cuanto al Número de DPOAE, y una discrepancia en cuanto a los resultados de la Audiometría Tonal:

- Cambios significativos* en todas las frecuencias del DP-Grama entre los dos controles establecidos, que afectan tanto a los Normooyentes como a los pacientes con Presbiacusia (Hipoacusia Neurosensorial).

- En los Normooyentes, las variaciones son mayores en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz.

- En los pacientes con Presbiacusia, las modificaciones son mayores en las frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz.

- Mientras la Audiometría Tonal no detecta cambios entre controles en ninguna de las frecuencias (250-8000 Hz), el registro de DPOAE, sí que refleja cambios en todas las frecuencias analizadas del DP-Grama (700-6000 Hz).

- De esta manera, a las dosis de Tobramicina administrada (100 mg /8h IM /1 semana), el registro de DPOAE 2f1-f2, refleja modificaciones de la micromecánica coclear que no se aprecian en la Audiometría Tonal.

Hemos de reseñar que la morfología de la curva de las medias del Valor Neto [(2f1-f2) - (Ruido)] del Control Previo de los pacientes Normooyentes (Figura 19, pag.154), en el tramo de las frecuencias graves (700 y 1000 Hz), adopta la forma de “valle” porque hay un número menor de registros de DPOAE al ser más elevado el nivel de ruido. Posteriormente asciende hasta alcanzar dos picos máximos: En 1500-2000 Hz y en 5000 Hz, para volver a descender en los 6000 Hz. En conjunto coincide con la morfología normal que toma un DP-Grama de un grupo de normooyentes.

La morfología de la curva de las medias del Valor Neto [(2f1-f2) - (Ruido)] del Control Previo de los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Figura 20, pag.156), adopta una forma parecida a una audiometría de un paciente con presbiacusia, con caída de umbrales en frecuencias agudas. En estas frecuencias hay una obtención menor de DPOAE, al no poder registrarlos cuando los umbrales audiométricos son > 45-55 dB HL.

3.3.2. GRUPO DEL CISPLATINO

Cuando examinamos los resultados entre los tres controles establecidos: Control Previo, Control Intermedio y Control Posterior a la toma del Cisplatino, tanto si comparamos las amplitudes de **DPOAE 2f1-f2**, como si comparamos el **Valor Neto [(2f1-f2) - (Ruido)]**, obtenemos las mismas deducciones que las expresadas en los pacientes que tomaron Tobramicina:

- En los Normooyentes encontramos cambios significativos* de DPOAE entre todos los controles que afectan a todas las frecuencias del DP-Grama, siendo en las frecuencias agudas (4000, 5000 y 6000 Hz) dónde se observan las modificaciones más evidentes (Figuras 21 y 25).

- En los pacientes con Presbiacusia también obtenemos variaciones significativas* en todas las frecuencias del DP-Grama, siendo las intermedias (1000, 1500 y 2000 Hz) dónde se contemplan las mayores modificaciones. Son menores los cambios en las frecuencias agudas (Figuras 22 y 26).

De esta forma, advertimos una coincidencia de estos resultados, con los obtenidos en cuanto al Número de DPOAE y una discrepancia en cuanto a los resultados de la Audiometría Tonal:

- Cambios significativos* en todas las frecuencias del DP-Grama entre los tres controles establecidos, que afectan tanto a los Normooyentes como a los pacientes con Presbiacusia (Hipoacusia Neurosensorial).

- En los Normooyentes, las variaciones son mayores en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz.

- En los pacientes con Presbiacusia, las modificaciones son más notables en las frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz.

- Mientras la Audiometría Tonal sólo detecta cambios entre controles en alguna de las frecuencias (4000 y 8000 Hz) y cuanta más dosis de CDDP se ha acumulado, el registro de DPOAE, sí que refleja cambios en todas las frecuencias analizadas del DP-Grama (700-6000 Hz).

- De esta manera, a las dosis de Cisplatino administrado (100 mg /m² por ciclo /durante tres ciclos), el registro de DPOAE 2f₁-f₂, detecta modificaciones de ototoxicidad coclear que no revela la Audiometría Tonal.

Bonfils et al. (1994), coinciden con estas conclusiones y consideran que el registro de DPOAE en la clínica, es de utilidad para el screening objetivo de la función auditiva, con alta sensibilidad y especificidad, ya que el daño coclear provocado por fármacos ototóxicos es recogido tras la monitorización con DPOAE, representando su registro, la disminución o ausencia de los mecanismos cocleares activos debido a las alteraciones de las CCE.

La información que proporciona el registro de DPOAE acerca de la función coclear, aportando especificidad frecuencial incluso en frecuencias agudas, hace que este test audiológico sea especialmente ventajoso como indicador precoz de daño coclear, al ser la región basal de la cóclea, más vulnerable que las zonas medias o apicales en condiciones patológicas tal como sucede en la exposición a ototóxicos (Kim et al., 1996). En base a nuestros resultados coincidimos con los autores anteriores, ya que hemos obtenido reducciones significativas* de amplitud de DPOAE en todas las frecuencias del DP-Grama tras la administración del tóxico, viendo además que en los pacientes Normooyentes, las mayores modificaciones se observan en las frecuencias agudas: A partir de cócleas inicialmente sanas se detectan tempranamente, cambios cocleares en las zonas basales de la cóclea que no siempre se reflejan en la audiometría tonal.

Hemos de comentar que la morfología de las curvas de las medias del Valor Neto [(2f1-f2) - (Ruido)] del Control Previo, tanto en Normooyentes como en los pacientes con Presbiacusia, es idéntica a la referida en el grupo de la Tobramicina:

- En los Normooyentes semeja la de un DP-Grama normal (Figura 25).
- En los pacientes con Presbiacusia se parece a la de una audiometría de un paciente con Hipoacusia Neurosensorial (Figura 26).

Como hemos dicho antes, el hecho de que ambos tipos de fármacos (Tobramicina y Cisplatino) provoquen, en el registro de DPOAE 2f1-f2, disminuciones mayores en las frecuencias agudas de los Normooyentes y en las frecuencias intermedias de los pacientes con Presbiacusia (Hipoacusia Neurosensorial), se explica porque en los enfermos con Hipoacusia Neurosensorial, que tienen pérdidas auditivas en frecuencias agudas, la obtención de DPOAE en estas zonas de partición coclear previamente afectadas, no es posible desde el momento en que el umbral audiométrico sea mayor de 45-55 dB HL. Sin embargo en los enfermos Normooyentes, las mayores diferencias se determinan en las frecuencias agudas, por el efecto ototóxico de los fármacos que inicialmente afectan las áreas más basales de la cóclea, al estar éstas inicialmente indemnes.

3.3.3. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS:

- **Grupo Tobramicina / Grupo Cisplatino**
- **Pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial**

Cuando comparamos los resultados del registro de DPOAE entre grupos, es interesante el destacar los siguientes hechos:

- A las dosis en que se han administrado los dos fármacos, se han encontrado cambios mayores en casi todas las frecuencias del DP-Grama, en los pacientes que tomaron Cisplatino, con respecto a los pacientes que tomaron Tobramicina (Figuras 27 y 28).

- Los pacientes Normooyentes han sido más sensibles a este test audiológico que los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias). Los cambios con valor estadísticamente significativo*, afectan a las frecuencias mayores a 1500 / 2000 Hz, en los dos grupos de fármacos. En las frecuencias más graves del espectro frecuencial (700 y 1000 Hz), no se observan cambios significativos entre pacientes Normooyentes / Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial en ninguno de los dos grupos de fármacos (Figuras 29 y 30).

Esto se explica por el hecho de que cuando tenemos hipoacusias con umbrales audiométricos que superan los 45-55 dB HL, no se registran DPOAE, por lo que un paciente normooyente, con una cóclea sana, será más sensible a este test audiológico, que un paciente con hipoacusia neurosensorial con una cóclea ya dañada.

VIII. CONCLUSIONES

Tras realizar el examen seriado con Audiometría Tonal Convencional y **DPOAE 2f1-f2** en una población expuesta a tratamiento con fármacos ototóxicos como la Tobramicina y el Cisplatino, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El registro seriado con DPOAE 2f1-f2 en pacientes sometidos a medicación ototóxica, es una técnica audiológica objetiva, fácil de realizar y atraumática, de interpretación clínica sencilla.

2. La especificidad y selectividad frecuencial de los DPOAE nos permiten estudiar que áreas de la cóclea se han visto más afectadas por el fármaco.

3. En el Control Previo a los tratamientos, la incidencia de DPOAE 2f1-f2 en pacientes Normooyentes (umbrales audiométricos < 20 dB HL en 250-8000 Hz), ha sido del 100 %, al ser una característica de los oídos normales. En los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias), esta incidencia disminuye en función del aumento de los umbrales audiométricos.

4. El parámetro que nos cuantifica la respuesta tras la sustracción del ruido o Valor Neto, al estar relacionado directamente con el nivel de ruido, es considerado un indicador de la calidad del registro de DPOAE.

5. En el **Grupo de la Tobramicina**, tanto en los Normooyentes como en los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias), no encontramos modificaciones significativas de los umbrales audiométricos entre el Control Previo / Control Posterior en ninguna de las frecuencias (250-8000 Hz) de la Audiometría Tonal.

En cambio, al hacer la monitorización con DPOAE, sí que observamos disminuciones significativas* que afectan a:

- Número de DPOAE
- Amplitudes de DPOAE 2f1-f2 en todas las frecuencias del DP-Grama
- Amplitudes del Valor Neto: [(2f1-f2) - (Ruido)] en todas las frecuencias del DP-Grama.

6. En el **Grupo del Cisplatino**, sólo encontramos entre controles cambios significativos de los umbrales audiométricos en alguna de las frecuencias del audiograma (4000 /8000 Hz) y cuando se ha producido una mayor acumulación del fármaco, cosa que acontece entre el Control Previo / Control Final.

Por el contrario, al hacer el registro con DPOAE, sí que advertimos reducciones significativas* tanto en Normooyentes como en pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias) a nivel de:

- Número de DPOAE
- Amplitudes de DPOAE 2f1-f2 en todas las frecuencias del DP-Grama
- Amplitudes del Valor Neto: [(2f1-f2) - (Ruido)] en todas las frecuencias del DP-Grama.

7. Las variaciones de DPOAE en los pacientes **Normooyentes**, aunque son significativas* en todas las frecuencias del DP-Grama, son más patentes en las frecuencias agudas: 4000, 5000 y 6000 Hz, en ambos grupos de fármacos.

8. En los pacientes con **Hipoacusia Neurosensorial** (Presbiacusias), las modificaciones de DPOAE son significativas* en todas las frecuencias del DP-Grama, con mayores disminuciones en las frecuencias intermedias: 1000, 1500 y 2000 Hz, en los dos grupos de fármacos.

9. A las dosis en que se han administrado los dos fármacos, se han encontrado tras el registro con DPOAE, cambios mayores en los pacientes que tomaron Cisplatino, que en los que tomaron Tobramicina.

10. En ambos grupos de fármacos, los pacientes Normooyentes han sido más sensibles al test de DPOAE, que los pacientes con Hipoacusia Neurosensorial (Presbiacusias), con valores significativos* en las frecuencias mayores a 1500 / 2000 Hz.

11. Consideramos que el registro secuencial con DPOAE 2f1-f2, es un método audiológico objetivo y válido para la monitorización de la ototoxicidad por fármacos, al detectar de forma precoz cambios de la micromecánica coclear que todavía no se han manifestado clínicamente o en la audiometría tonal.

IX. BIBLIOGRAFÍA

Álamo C, López-Muñoz F, Cobeta I, et al. Bases fisiopatológicas de la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos. *Acta Otorrinolaring Esp* 1996; 46, 3: 181-186.

Altschuller RA, Fex J. Efferent neurotransmitters. En: Altschuller, Hoffman & Bobbin, eds. *Neurobiology of hearing the cochlea*: New York. Raven Press, 1986; 383-396.

Avan P, Bonfils P, Loth D, et al. Exploration of cochlear function by otoacoustic emissions: relationship to pure-tone audiometry. *Prog in Brain Res* 1993; 97: 67-75.

Avan P, Bonfils P. Anatomie et physiologie de la cochlée. *Acta oto-rhino-laryngologica bel* 1991; 45: 115-154.

Avan P, Bonfils P. Frequency specificity of human distortion product otoacoustic emissions. *Audiology* 1993; 32: 12-26.

Bagger-Sjoberg D, Wersall J. Gentamicin-induced mitochondrial damage in inner ear sensory cells of the lizard *Calotes Versicolor*. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1978; Suppl. 390.

Bass KD, Larkin SE, Paap C, et al. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998; (7), 33: 1104-1107.

Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, et al. Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5Fu. *HNO* 1992; 40: 123-127.

Békésy G Von. Experiments in hearing. En: Wever EG, ed. New York. McGraw Hill, 1960.

Berninger E, Karlsson KK, Hellgren U, et al. Magnitude changes in transient evoked otoacoustic emissions and high-level 2f1-f2 distortion products in man during quinine administration. *Scand Audiol* 1995; (1), 24: 27-32.

Bess FH, Paradise JL. Screening universal de la alteración de la audición en lactantes: no simple, no libre de riesgo, no necesariamente beneficioso y no justificado en la actualidad. *Pediatrics (ed. esp.)* 1994; (37), 2: 28-32.

Bonfils P, Avan P, Elbez M, et al. Auditory threshold evaluation by distortion-product otoacoustic emissions using decision support system. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994; 114: 360-365.

Bonfils P, Avan P, François M, et al. Clinical significance of otoacoustic emissions: A perspective. *Ear Hear* 1990; (2), 11: 155-158.

Bonfils P, Avan P, François M. Diagnostic model of hearing evaluation using 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions. En: Grandori F, ed. *Advances in otoacoustic emissions. Vol I: Fundamentals and clinical applications* 1993; 120-123.

Bonfils P, Avan P. Distortion-product otoacoustic emissions. Value for clinical use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1069-1076.

Bonfils P, Uziel A. Evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. *Am J Otol* 1988; 9: 412-417.

Bonfils P. Dépistage de la surdité du jeune enfant. Intérêt, modalités techniques, résultats préliminaires des produits de distorsion acoustique. *Ann Oto-Laryng (Paris)* 1993; 110: 3-9.

Bonfils P. Les produits de distorsion acoustique. Intérêt clinique et limites dans l'exploration des basses fréquences. *Ann Oto-Laryng (Paris)* 1991; 108: 425-431.

Bray P. Click evoked emissions and the development of a clinical otoacoustic hearing test instrument. A thesis for the degree. University of London, 1989.

Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used for monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989; 42: 143-156.

Brownell WE. Outer hair cell electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990; (11), 2: 93-105.

Brummett RE, Morrison RB. The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 406-410.

Ceci G, Bisagni G, Cocconi G, et al. Cisplatin and VP16 in metastatic breast carcinoma as a third-line chemotherapy: a randomized study comparing low versus high doses of cisplatin. *Tumori* 1995; 81: 241-244.

Collet L. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micromechanical properties in human subjects. *Hear Res* 1990; 43: 251-262.

Collet L. Explorations fonctionnelles de l'organe de Corti. En: Morgon A, Aran JM, Collet L, Dauman R, et al, eds. *Données actuelles sur la physiologie et la pathologie de l'oreille interne*: Paris. Arnette, 1990; 37-43.

Collet L. Influence of contralateral auditory stimulation on evoked otoacoustic emissions. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions*. *Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 164-170.

Conlon BJ, McSwain SD, Smith DW. Topical gentamicin and ethacrynic acid: effects on cochlear function. *Laryngoscope* 1998; 7, 108: 1087-1089.

Contreras A. Registro de productos de distorsión acústica en pacientes normooyentes. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 1996.

Crann SA, Huang MY, McLaren JD, et al. Formation of a toxic metabolite from gentamicin by a hepatic cytosolic fraction. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1835-1839.

Dallos P. Response characteristics of mammalian cochlear hair cells. *J Neurosci* 1985; 5: 1591-1608.

Dauman R, Dulon D. Ototoxicité medicamenteuse. En: *Encycl Méd Chir Oto-rhino-laryngologie* 20-184-B-10: Paris. Editions scientifiques et médicales Elsevier, 1995; 1-10.

Davey PG, Jabeen FJ, Harpur ES, et al. A controlled study of reability of pure tone audiometry for the detection of gentamicin auditory toxicity. *J Laryngol Otol* 1983; 97: 27-36.

De Boer E. Wave propagation, activity and frequency selectivity in the cochlea. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions*. *Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 1-12.

Diamond C. Ear, nose, and throat disorders. En: Davies DM ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford UP, 1991: 577-600.

Dreschler WA, Van der Hulst RJAM, Tange RA, et al. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. II: Clinical aspects. *Audiology* 1989; 93: 906-927.

Dulon D, Zajic G, Aran JM, et al. Aminoglycoside antibiotics impair calcium entry but viability and motility in isolated cochlear outer hair cells. *J Neurosci Res* 1989; 24: 338-346.

Edmond PD, Ross P. Acoustic emissions as a measure of exposure of suspended cells in vitro. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 297-305.

Eggermont JJ, Don M. Analysis of Click-evoked brainstem potentials in humans using high-pass noise masking. *Journal of Acoustical Society of America* 1980; 68: 1671-1675.

Eybalin M, Pujol R. A radioautographic study of (3H) L-Glutamate and (3H) L-Glutamine uptake in the guinea-pig cochlea. *Neuroscience* 1983; 9: 863-871.

Fausti SA, Frey RH, Henry JA, et al. Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone-burst-evoked auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol* 1992; 3: 397-404.

Fausti SA, Frey RH, Henry JA, et al. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *J Rehabil Res Dev* 1993; 30: 333-341.

Fausti SA, Henry JA, Hayden D, et al. Intrasubject reliability of high-frequency (9-14 kHz) thresholds: tested separately vs. following conventional-frequency testing. *J Am Acad Audiol* 1998; (2), 9: 147-152.

Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, et al. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15: 232-239.

Fausti SA, Rappaport BZ, Schechter MA, et al. Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation. Selected case studies. *Am J Otol* 1984; 5: 177-182.

Flock A. Hair cells receptors with a motor capacity ?. En : Klinke R, Hartman R, eds. *Physiological basis and psychophysics*: New York. 1983; 1-6.

Forge A, Fradis M. Structural abnormalities in the stria vascularis following chronic treatment. *Hear Res* 1985; 20: 233-244.

Frade C, Gómez JL, Pescador C, et al. Estudio clínico de la ototoxicidad del cisplatino. *Acta Otorrinolaring Esp* 1990; 41: 11-14.

Freilich RJ, Kraus DH, Budnick AS, et al. Hearing loss in children with brain tumors treated with cisplatin and carboplatin-based high dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 95-100.

Fujiwara Y. Relationships between ototoxicities and chemical structures of ototoxic drugs. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993; 96: 1482-1489.

Furts G, Maurer J, Schlegel J. Monitoring ototoxic side effects in streptomycin therapy of tuberculosis patients with transitory evoked otoacoustic emissions TEOAE. *Pneumologie* 1995; 49: 590-595.

Gialdroni G. The place of tobramycin in lower respiratory tract infections. *J Chemother* 1995; 7: 344-354.

Gold T. Hearing II: The physical basis of the action of the cochlea. *Proc R Soc Lond* 1948; b135: 492-498.

Gorka MP, Neely ST, Bergman BM, et al. A comparison of transient evoked and distortion product otoacoustic emissions in normal hearing and hearing impaired subjects. *J Acoust Soc Am* 1993; 5, 94: 2639-2648.

Govaerts PJ, Claes J, Van de Heyning PH, et al. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52: 227-251.

Grammatica L, Achille G, Cortese M, et al. Cisplatin ototoxicity: the experience of the Institute of Oncology in Bari. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1992; 12: 383- 388.

Gratton MA. The interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hear Res* 1990; 50: 211-224.

Halmagyi GM, Fattore CM, Curthoys I, et al. Gentamicin vestibulotoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 571-574.

Hallmark RJ, Snyder JM, Jusenius K, et al. Factors influencing ototoxicity in ovarian cancer patients treated with Cis-platinum based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13: 35-44.

Hashino E, Tinhan EK, Salvi RJ. Base to apex gradient of cell proliferation in the chick cochlea following kanamycin induced hair cell loss. *Hear Res* 1995; (1), 88: 156-168.

Hawkins JR. Drug ototoxicity. En: Keidel WD, Neff WD, eds. *Handbook of sensory physiology*. New York: Springer, 1976; 707-748.

He N, Schmiedt RA. Fine structure of the 2f1-f2 acoustic distortion products: effects of primary level and frequency ratios. *J Acoust Soc Am* 1997; (6), 101: 3554-3565.

Henley CM, Rybak LP. Ototoxicity in developing mammals. *Brain Res Rev* 1995; 20: 68-90.

Henley CM, Schacht J. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Audiology* 1988; 27: 137-146.

Henley CM. Kanamycin depletes cochlear polyamines in the developing rat. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:103-109.

Hiel H, Erre JP, Arousseau C, et al. Gentamicin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment. *Audiology* 1993; 32: 78-87.

Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, et al. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 1995; (6), 16: 731-740.

Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Mayo Clin* 1945; 20: 313-318.

Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic Emissions: A approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104: 1130-1134.

Iinuma T, Mizukoshi O, Daly JF. Possible effects of various ototoxic drugs upon the ATP-hydrolyzing system in the stria vascularis and spiral ligament of the guinea pig. *Laryngoscope* 1967; 77: 159-170.

Kemp DT, Bray P, Alexander L. Practical implementation of the cochlear echo test. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; (1), 2: 67-79.

Kemp DT, Ryan S, Bray P. A guide to effective use of otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990; 11: 93-105.

Kemp DT, Ryan S, Bray P. Otoacoustic emissions analysis and interpretation for clinical purposes. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions*. *Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 77-98.

Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otolaryngol* 1979; 224: 37-45.

Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from the within auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64, 5: 1386-1391.

Kim DO, Paparello J, Jung MD, et al. Distortion product otoacoustic emission test of sensorineural hearing loss: performance regarding sensitivity, specificity and receiver operating characteristics. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 3-11.

Kim DO. Cochlear mechanics: Implications of electrophysiological and acoustical observations. *Hear Res* 1980; 2: 297-317.

Kimberley BP. Distortion product emission features and the prediction of pure tone thresholds. *Laryngoscope* 1995; 105: 349-353.

Kimitsuki T, Nakagawa T, Hisashi K, et al. Cisplatin blocks mechano-electrical transducer current in chick cochlear hair cells. *Hear Res* 1993; 71: 64-68.

Koch T, Gloddek B. Inhibition of adenylate-cyclase coupled G protein complex by ototoxic diuretics and cis-platinum in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 459-464.

Komune S, Asakume S, Snow JB. Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 275-282.

Kubo T, Sakashita T, Kusuki M, et al. Frequency analysis of evoked otoacoustic emissions in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1995; 519: 275-281.

Kumagai S. Distortion product otoacoustic emissions in kanamycin treated guinea pig cochlea. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1995; (3), 98: 368-379.

Laurell G, Bagger S. Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 891-898.

Laurell G, Beskow C, Frankendal B, et al. Cisplatin administration to gynecologic cancer patients. Long-term effects on hearing. *Cancer* 1996; 78: 1798-1804.

Laurell G, Engstrom B. The ototoxic effect of cisplatin on guinea pig in relation to dosage. *Hear Res* 1989; 38: 27-34.

Laurell G, Jungnelius U. High-dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope* 1990; 100: 724-734.

Le Frock JL, Molavi A, Smith BR, et al. Current use of aminoglycosides. En: Bergan, ed. *Infections in surgery*. Oslo: Stavanger, 1984; 57-65.

Lerner SA, Matz GJ, Hawkins JE. *Aminoglycoside ototoxicity*. Little, Brown and C^o: Boston 1981.

Liberman MC. Response properties of cochlear efferents neurons monoaural vs. binaural stimulation and the effects of noise. *J Neurophysiol* 1988; 60: 1779-1798.

Lietman PS. Aminoglucósidos y espectinomicina: Aminociclitoles. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*, 3^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1991; 281-295.

Lindeman HH. Regional differences in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1969; 67: 177-189.

Lippe WR; Westbrook EW, Ryals BM. Hair cell regeneration in the chicken cochlea following aminoglycoside toxicity. *Hear Res* 1991; 56: 203-210.

Lonsbury-Martin BL. Distortion product emissions in humans. I. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 3-14.

Lonsbury-Martin BL. Distortion product emissions in humans. II. Relations to acoustic immittance and stimulus frequency and spontaneous otoacoustic emissions in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 15-29.

Lonsbury-Martin BL, Martin GK. The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990; (11), 2: 144-154.

Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, et al. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emission. *Ear Hear* 1993; 14: 11-22.

Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Henley CM. Differential effects of sodium salicylate on the distinct classes of otoacoustic emissions in rabbit and in monkey. *Assoc Res Otolaryngol Abst* 1991; 14: 67.

Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Clinical applications of otoacoustic emissions. *J Speech Hear Res* 1991; 34: 964-981.

Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Distortion-product otoacoustic emissions in normal and impaired ears: insight into generation processes. *Progress in Brain Research* 1993; 97: 77-90.

Lund Es, Eliassen P, Wandall EP et al. Aminoglycoside treatment II: Dosage regimes at the departments of internal medicine in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1997; (1), 160: 50-52.

Maher JF, Schreiner GE. Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema. *Ann Int Med* 1965; 62: 15-29.

Marco J. Otoemisiones Acústicas. Patrones de normalidad y aplicaciones clínicas. En: Libro del año. Otorrinolaringología. Saned, 1992; 147-247.

Marco J, Pitarch MI, Morant A. Diagnóstico precoz de la hipoacusia en la infancia. *Acta Otorrinolaring Esp* 1996; (47), 3: 255-257.

Marco J. Cis-diamminedichloroplatinum ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 343-347.

Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: normative findings. *Ear Hear* 1990; (11), 2: 106-120.

Martínez Ibargüen A, Santaolalla F, Sánchez del Rey A, et al. Parámetros de normalidad de los productos de distorsión. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; (46), 4: 247-252.

McAlpine D, Johnstone MB. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hear Res* 1990; 47: 191-204.

McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995; 13: 228-244.

Melamed LB, Selim MA, Schuhman D. Cisplatin ototoxicity in gynecologic cancer patients. A preliminary report. *Cancer* 1985; (1), 55: 41-43.

Mills DM, Rubel EW. Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection. *Hear Res* 1994; 77: 183-199.

Morant A. Aplicación del registro de Productos de Distorsión en neonatos. Resultados preliminares. *Anales ORL Iber-Amer* 1996; XXIII, 6: 597-606.

Morant A, Mata J, Orts M, et al. Valoración de la susceptibilidad individual al ruido mediante Otoemisiones Acústicas. *Mapfre Medicina* 1999; (10), 1: 1-5.

Moulin A, Collet L, Veuillet E, et al. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res* 1993; 65: 216-233.

Mountain DC. Electromechanical properties of hair cells. En: Altschuller, Hoffman & Bobbin, eds. *Neurobiology of hearing the cochlea*: New York. Raven Press, 1986; 77-90.

Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol* 1997; 31: 5-9.

Nadol JB. Serial section reconstruction of the neural poles of the hair cells in the human organ of Corti. *Laryngoscope* 1983; 93: 599-614.

Nakagawa T, Kakehata S, Akaike N, et al. Effects of Ca²⁺ antagonists and aminoglycoside antibiotics on Ca²⁺ current in isolated outer hair cells of guinea pig cochlea. *Brain Res* 1992; 580: 345-347.

Nielsen DW, Slepecky N. Stereocilia. En: Altschuller, Hoffman & Bobbin, eds. *Neurobiology of hearing the cochlea*: New York. Raven Press, 1986; 23-46.

Ohlms LA., Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Acoustic-distortion products: separation of sensory from neural dysfunction in sensorineural hearing loss in humans beings and rabbits. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104: 159-174.

Orts M, Morant A, Marco J. Otoemisiones acústicas y ototoxicidad. En: Martínez A, Sánchez del Rey A, Santaolalla F, eds. *Otoemisiones Acústicas. Un nuevo método de exploración de la audición*: Zarautz. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, 1996; 104-108.

Ozturan O, Jerger J, Lew H, et al. Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx* 1996; 23: 147-51.

Park KR. The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear* 1996; 17: 107-115.

Parti R, Wolf W. Quantitative subcelular distribution of platinum in renal tissues following IV bolus and IV infusion of cisplatin. *Chemoter Pharmacol* 1990; 26: 188-192.

Pérez del Valle B, Morant A, Contreras A, et al. Productos de distorsión acústica. Registros en sujetos normooyentes y con hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaring Esp* 1993; (44), 6: 419-423.

Pérez N, Manrique M, García-Tapia R. Otoemisiones acústicas de productos de distorsión en la enf. de Ménière. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; (46), 1:1-6.

Periti P. Preclinical and clinical evaluation of once-daily aminoglycoside chemotherapy. *J Chemoter* 1995; 7: 311-337.

Pickles JO, Comis SD, Osborne MP. Cross-links between stereocilia in the guinea-pig organ of corti, and their possible relation to sensory transduction. *Hear Res* 1984; 15: 103-112.

Pollera C. Very high dose cisplatin-induced ototoxicity: A preliminary report on early and long term effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 61-64.

Postma DA, Pecorak JB, Prazma J, et al. Outer hair cell loss and alterations in glycogen due to tobramycin sulfate. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 154-159.

Probst R, Antonelli C, Pierre C. Methods and preliminary results of measurements of distortion products otoacoustic emissions in normal and pathological ears. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions*. *Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 12: 117-125.

Probst R, Harris FP, Hauser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993; 27: 85-90.

Probst R, Harris FP. A comparison of transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions in humans. *Prog Brain Res* 1993; 97: 91-99.

Probst R, Harris FP. Transiently evoked and distortion product otoacoustic emissions. Comparison of results from normally hearing and hearing impaired human ears. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 858-860.

Probst R, Hauser R. Distortion product otoacoustic emissions in normal and hearing-impaired ears. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 236-243.

Quick C. Efectos de productos químicos y drogas sobre el oído interno. En: Paparella M, ed. *Otorrinolaringología*, 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1982; 1789-1813.

Rasmussen AN, Popelka GR, Osterhammel PA. Clinical significance of relative probe-tone levels of distortion product otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 1993; 22: 223-229.

Ravi R, Somani SM, Rybak LP. Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 386-394.

Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, et al. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: Importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat* 1982; (1), 66: 19-23.

Revai K, Katona G, Pytel J, et al. Evaluation of hearing loss by means of inner ear acoustic emission in neonates treated with aminoglycoside. *Orv Hetil* 1995; (48), 136: 2515-2618.

Roede J, Harris FP, Probst R et al. Repeatability of distortion product otoacoustic emissions in normally hearing humans. *Audiology* 1993; 32: 273-281.

Russel I J, Sellick PM. Low-frequency characteristics of intracellular recorded receptor potentials in guinea pig cochlear hair cells. *J Physiol (London)* 1983; 338: 179-206.

Saito T, Yamada T, Manabe Y, et al. Cisplatin metabolites and their toxicity on isolated cochlear outer hair cells in vitro. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 561-565.

Saito T, Yamamoto T, Zhang ZJ, et al. Transplatin blocks voltage dependent calcium current in isolated cochlear outer cells but is not ototoxic in vivo. *Brain Res* 1995; 697: 276-279.

Sakashita T, Minova Y, Hachikawa K. Evoked otoacoustic emissions form ears with idiopathic sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1991; 486: 66-72.

Sande M, Mandell G. Los aminoglucósidos. En: Goodman A, Rall TV, Nies NAS, Taylor P, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8ª ed. México: Panamericana, 1991: 1065-1082.

Schacht J. Bases bioquímicas de la ototoxicidad de aminoglucósidos. *Otol Clin North Am* 1993; 26:843-854.

Schlogel H, Stephan K, Boheim K, et al. Distortion product of otoacoustic emissions in normal hearing and sensorineural hearing loss. *HNO* 1995; 43: 19-24.

Schneider WJ, Becker EL. Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Arch Int Med* 1966; 117: 715-717.

Schorn K. The Munich screening program in neonates. In 3rd international symposium on cochlear mechanism and otoacoustic emissions. Rome, 1992. December 4-6.

Schrott A, Puel JL; Rebillard G. Cochlear origin of 2f1-f2 distortion products assessed by using 2 types of mutant mice. *Hear Res* 1991; 52: 245-254.

Schweinfurth JM, Cacace AT, Parnes SM. Clinical applications of otoacoustic emissions in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1997; 107: 1457-1463.

Schweitzer VG. Ototoxicidad de agentes quimioterápicos. *Otol Clin North Am* 1993; 26: 755-786.

Sequí JM. Otoemisiones acústicas provocadas y potenciales auditivos tronculares en neonatos con riesgo de sordera. *Act Ped Esp* 1993; 51: 80-86.

Sequí JM. Resultados preliminares en la aplicación de las otoemisiones acústicas provocadas en el periodo neonatal. *An Esp Ped* 1992; (36), 1: 73-75.

Sie KC, Norton SJ. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 585-592.

Spoendlin H. Innervation densities of the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1972; 73: 235-248.

Spoendlin H. Innervation patterns in the Organ of Corti of the cat. *Acta Otolaryngol* 1969; 67: 239-254.

Spoendlin H. The organization of the cochlear receptor. *Adv Otorhinolaryngol* 1966; 13: 1-231.

Spoendlin H. Zur Ototoxizität des Streptomizins. *Practical Oto-Rhino-Laryngology* 1966; 28: 305-322.

Stevens JC. Click evoked Otoacoustic Emissions in neonatal screening. *Ear Hear* 1990; (11), 2: 128-133.

Suckfüll M, Schneeweiß S, Dreher A, et al. Evaluation of TEOAE and DPOAE measurements for the assessment of auditory thresholds in sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 528-533.

Tange RA, Conijn EA, Van Zeyl LP, et al. Pattern of gentamicin induced-cochlear degeneration in guinea pig: a morphological and electrophysiological study. *Arch Otorhinolaryngol* 1982; 236: 173-184.

Telischi FF, Roth J, Stagner BB, et al. Patterns of evoked otoacoustic emissions associated with acoustic neuromas. *Laryngoscope* 1995; 105: 675-682.

Tran Ba Huy P, Ferrary E, Aran JM. Anatomie de la cochlée. En: Morgon A, Aran JM, Collet L, Dauman R, et al, eds. *Données actuelles sur la physiologie de l'oreille interne*: Paris. Arnette, 1990; 3-11.

Tran Ba Huy P, Ferrary E. L'ototoxicité: données expérimentales et implications cliniques. En: Morgon A, Aran JM, Collet L, et al, eds. *Données actuelles sur la physiologie de l'oreille interne*: Paris. Arnette, 1990; 179-205.

Tsue TT, Oesterle EC, Rubel EW. Hair cell regeneration in the inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; (3), 111: 281-301.

Ulfendhal M, Flock A, Khana SM. Cochlear micromechanics From isolated cells to the intact hearing organ. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions*. *Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 27-35.

Uziel A, Pujol R. Organe de Corti. En: Morgon A, Aran JM, Collet L, et al, eds. *Données actuelles sur la physiologie de l'oreille interne*: Paris. Arnette, 1990; 15-33.

Uziel A. Les oto-émissions acoustiques. *Acta oto-rhinolaryngologica belg* 1991; 45: 225-236.

Valente M, Potts LG, Valente M, et al. High-frequency thresholds: Sound suite versus hospital room. *J Am Acad Audiol* 1992; 3: 287-294.

Vantrapeen G, Retro E, Debruyne F. The ototoxicity of cisplatin: a clinical study. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1990. (4), 44: 415-421.

Vermoken JB, Kapteijn TS, Hart AA, et al. Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): Influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 53-58.

Waters GS, Ahmad M, Katsarkas A, et al. Ototoxicity due to cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of ovarian cancer: Influence of dosage and schedule of administration. *Ear Hear* 1991; (2), 12: 91-102.

Weisleder P, Rubel EW. Hair cell regeneration after streptomycin toxicity in the avian vestibular epithelium. *J Comp Neurol* 1993; 331: 97-110.

Wersall J, Björkroth B, Flock A, et al. Sensory hair fusion in vestibular sensory cells after gentamicin exposure: a transmission and scanning electron microscope study. *Arch Klin Exp Ohr Nas Kehlk Heilk* 1971; 200: 1-14.

Wersall J. Ototoxic antibiotics : a review. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 519:26-29.

Whitehead ML, Lonsbury-Martin BL, Martin LK. Relevance of animal models to the clinical applications of otoacoustic emissions. *Semin Hear* 1992; 13: 81-100.

Whitehead ML, Stagner BB, McCoy MJ, et al. Dependence of distortion product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L1, L2 space. *J Acoust Soc Am* 1995; (4), 97: 2358-2377.

Wilson JP. Evidence for cochlear origin for acoustic reemissions. *Hear Res* 1980; 2: 233-252.

Wright A. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the Guinea pig. *Hear Res* 1984; 13: 89.

Yamamoto T, Kakehata S, Saito T, et al. Cisplatin blocks voltage dependent calcium current in dissociated outer hair cells of guinea pig cochlea. *Brain Res* 1994; (2), 648: 296-298.

Zenner HP, Reuter G, Plinkert PK, et al. Fast and slow motility of outer hair cells in vitro and in situ. En: Grandori F, Cianfrone G, Kemp DT eds. *Cochlear mechanism and otoacoustic emissions. Avd Audiol*, 1990; Vol 7: 35-41.

Zenner HP. Molecular structure of hair cells. En: Altschuller, Hoffman & Bobbin, eds. Neurobiology of hearing the cochlea: New York. Raven Press, 1986; 1-21.

Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audimetry in patients receiving cisplatinum therapy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993; 25: 73-80.