



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Hospital de Cardiología Centro Médico
Nacional Siglo XXI**

TESIS:

**FRECUENCIA DE OTOTOXICIDAD SUBCLINICA CON EL
USO DE DOSIS BAJAS VS DOSIS ALTAS DE DIURETICOS
DE ASA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA HIPERVOLEMICA**

QUE PRESENTA:

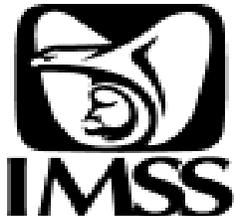
DR. FERNANDO CAMPOS VIDAL

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:**

CARDIOLOGIA CLINICA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DR. GENARO HIRAM MENDOZA ZAVALA



CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FRECUENCIA DE OTOTOXICIDAD SUBCLINICA CON EL USO DE DOSIS
BAJAS VS DOSIS ALTAS DE DIURETICOS DE ASA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA
HIPERVOLEMICA**

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director General
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

Jefa de División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. GENARO HIRAM MENDOZA ZAVALA.

Cardiólogo clínico, especialista en insuficiencia cardiaca. Médico adscrito
a la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología CMN
Siglo XXI

Tabla de contenidos

Marco teórico.....	4
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación.....	15
Hipótesis	15
Objetivos del estudio.....	16
Material y métodos.....	16
Tamaño mínimo de muestra:.....	17
Criterios de inclusión/exclusión	17
Reclutamiento	18
Procedimientos del estudio.....	18
Visita inicial (Dia 1).....	19
Segunda visita (fin del diuretico IV y previo a su egreso)	19
Análisis estadístico.....	23
Aspectos éticos.....	23
Bibliografía.....	32

Resumen

Marco teórico: La insuficiencia cardiaca es una pandemia que desgasta a las instituciones de salud, y la forma en la cual provoca grandes gastos son las hospitalizaciones por descompensación. Éstas en su mayoría son por sobrecarga de volumen, y los diuréticos de asa aún son la piedra angular del tratamiento de la sobrecarga de volumen. Desafortunadamente, muchos pacientes desarrollan algún grado de resistencia a las dosis bajas, y es necesario usar dosis altas de diuréticos de asa. Se ha descrito, que es posible la aparición de ototoxicidad con dosis altas de furosemide, pero se desconoce qué tan frecuente es ésta, ya que clínicamente es muy poco evidente, y se necesitan herramientas especiales para evaluar de manera subclínica. Algunos médicos especialistas en audición, han recomendado que con el uso de furosemide en dosis altas se deberían usar herramientas para la detección de ototoxicidad.

Por lo tanto, los médicos que integran de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, se dieron a la tarea de realizar audiometrías al ingreso y al alta con la herramienta ShoeboxMD en los pacientes hospitalizados por IC agudamente descompensada que recibían tratamiento con diuréticos intravenosos como parte de la atención habitual de éstos. Si bien este procedimiento no se encuentra recomendado como obligatorio en las guías de práctica clínica, los médicos tratantes tienen conocimiento de varios centros que han implementado esta práctica cuando se usan dosis altas de diuréticos de asa para mejorar la seguridad del paciente. El presente estudio pretende recolectar tal información y describir si hay una asociación entre la dosis de diurético y la presencia de ototoxicidad subclínica.

Objetivo: Analizar la diferencia de frecuencia de ototoxicidad en pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis altas de diuréticos de asa comparada con quienes reciben dosis de convencionales.

Material y métodos: Estudio observacional, retrolectivo, descriptivo, y longitudinal. Este será un estudio de cohorte, la cual estará integrada por pacientes hospitalizados por IC aguda tratados con furosemide intravenoso del Centro Médico

Nacional Siglo XXI. Para efectos de este estudio, el alumno de tesis revisará los expedientes de los pacientes así como los resultados de las pruebas audiométricas realizadas. El alumno recabará toda la información clínica necesaria, y comparará la audiometría inicial con la audiometría final para determinar si el paciente ha desarrollado ototoxicidad subclínica. Para la evaluación de ototoxicidad subclínica se realizan las audiometrías con el Sistema SHOEBOX para determinar los parámetros basales del paciente. SHOEBOX Audiometry Standard Edition es una prueba audiométrica automática para dispositivos móviles (Ipad) la cual ha sido optimizada y validada para su uso ambulatorio. SHOEBOX es un dispositivo medico aprobado por la FDA (número de registro: 3007307502). Está diseñado para el diagnóstico de la pérdida de la audición en personas. El sistema es portable y la prueba puede realizarse a lado de la cama del paciente. El test puede realizarse de manera individual (el propio paciente lo realiza) o asistido (por el personal médico) y toma aproximadamente de 5 a 10 minutos para completarse. La primera audiometría se realiza a su llegada a hospitalización al inicio del tratamiento con furosemida intravenoso en piso. La segunda audiometría se realizará cuando los diuréticos IV se hayan discontinuado a discreción del médico tratante y se planee el egreso del paciente.

Recursos e infraestructura: Recursos humanos: Estudiante tesista, y médicos colaboradores adscritos al servicio de clínica de insuficiencia cardiaca y trasplante. Recursos materiales: computadoras, hojas de papel, plumas, y software estadístico que se proporcionará por investigadores. Recursos financieros: El presente estudio no requerirá de recursos financieros.

Experiencia del grupo: Cada uno de los investigadores cuenta con amplia experiencia en el territorio clínico de la enfermedad a estudiar. Si bien en este protocolo no hay co-investigadores en Audiología, los investigadores recibimos recomendaciones respecto al equipo de audiometría, procedimientos y definiciones de parte del Dr. Kevin Franck, PhD (Director de Audiología de Harvard Medical School).

Tiempo a desarrollarse: Se planea realizar este estudio desde la aprobación del protocolo y hasta diciembre del 2022.

Análisis estadístico:

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, furosemide, ototoxicidad.

Marco teórico

Generalidades

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico consecuencia del deterioro estructural y funcional del llenado ventricular o de la eyección de sangre. Caracterizado por síntomas típicos (disnea, edema de tobillos y fatiga) que puede acompañarse de signos como presión yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico, causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una elevación de las presiones intracardiacas o un gasto cardiaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio. (1)

La insuficiencia cardiaca afecta a más de 23 millones de personas en todo el mundo. Los datos epidemiológicos más recientes en EE. UU. Indican que 5,7 millones de estadounidenses padecen esta enfermedad, y se calcula que en 2030 la prevalencia aumentará un 25% respecto a las estimaciones actuales. (2) La prevalencia estimada de insuficiencia cardíaca sintomática en la población europea en conjunto es parecida a la de EE. UU. y oscila entre el 0,4 y el 2%. La prevalencia de insuficiencia cardiaca aumenta exponencialmente con la edad y afecta a 4-8% de las personas mayores de 65 años (3).

En cuanto la insuficiencia cardiaca aguda esta representa una gran carga en los países desarrollados. En EE. UU, la IC es el diagnóstico primario de más de 1 millón de pacientes ingresados cada año, y el diagnóstico secundario en otros 3 millones de ingresos (4). En Europa está descrita una cifra de ingresos similar (5).

La IC de nueva aparición o *de novo* suma cerca del 20% de los ingresos por insuficiencia cardiaca aguda (ICA), el resto son descompensaciones de insuficiencias cardiacas crónicas diagnosticadas previamente.

La ICA es la mayor causa de hospitalizaciones de personas de más de 65 años y se asocia con tasas elevadas de muerte y reingreso. La mortalidad hospitalaria varía entre el 4 y el

10%. La mortalidad al año después del alta puede ser del 25-30%, con tasas de muerte y reingresos > 45% (6-11)

De acuerdo con la primera declaración mexicana en materia de insuficiencia cardiaca, en México no se cuenta con datos epidemiológicos que permitan el conocimiento preciso del tamaño de este problema de salud pública, por lo tanto es esencial y urgente crear un registro nacional de insuficiencia cardiaca que permita saber el número y características la población afectada para diseñar nuevas estrategias enfocadas a prevenir esta enfermedad, ya que es bien sabido que la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus son factores de riesgo para su desarrollo y México es uno de los países con mayor prevalencia de estas enfermedades previamente mencionadas. (12)

Clasificación

La insuficiencia cardiaca puede clasificarse de distintas maneras:

En el enfoque de estadificación de la IC del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA) se resalta la importancia del desarrollo y la progresión de la enfermedad clasificando como A) Alto riesgo de IC, pero sin afectación cardíaca estructural o síntomas de IC, B) Enfermedad cardíaca estructural sin signos o síntomas de IC, C) Enfermedad cardíaca estructural con síntomas previos o en curso de IC y D) IC refractaria que requiere intervenciones especializadas (13)

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) se centra más en la tolerancia al ejercicio en personas con IC establecida. Aunque adolece de una considerable subjetividad en las valoraciones, la clasificación funcional de la NYHA se emplea con profusión. El uso conjunto de ambos sistemas establece un marco razonable para la comunicación entre profesionales clínicos y para el diagnóstico de los pacientes. La clasificación de la NYHA se utiliza también para determinar la elegibilidad para ciertos tratamientos (p. ej., antagonistas del receptor mineralocorticoesteroide, resincronización cardíaca). (14)

De acuerdo con la Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo:

-La FEVI reducida se define como $\leq 40\%$, es decir, los pacientes tienen una reducción significativa de la función sistólica del VI, y se designa como IC-FEr.

-Los pacientes con FEVI del 41-49% tienen la función sistólica del VI ligeramente reducida (designada como IC-FElr). Los análisis retrospectivos de ensayos controlados con distribución aleatoria sobre la IC-FEr o la IC con FE conservada (IC-FEc) que incluyeron a pacientes con FEVI del 40-50% indican que estos pacientes podrían beneficiarse de tratamientos similares a los de los pacientes con FEVI $\leq 40\%$.**(15-20)** Esto justifica el cambio de denominación de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida. (IC-FElr). **(21)**

A los pacientes con antecedentes de FEVI manifiestamente reducida ($\leq 40\%$) que después presentan una FEVI $>50\%$ se les debe considerar con IC-FEr recuperada o IC con FEVI mejorada, más que IC-FEc. Se recomienda continuar el tratamiento de la IC-FEr **(22)**

Por temporalidad de la aparición de síntomas la insuficiencia cardiaca puede presentarse como crónica y aguda, esta última se define como la aparición rápida o gradual de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca, lo bastante graves para que el paciente necesite atención médica urgente que lleva al ingreso hospitalario no planificado o a la atención en el servicio de urgencias. Los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda requieren evaluación urgente y el inicio o la intensificación del tratamiento, incluidos fármacos intravenosos y procedimientos. **(23)**

La ICA se puede presentar como una primera manifestación de la IC (*de novo*) o, más frecuentemente, como consecuencia de una descompensación aguda de la IC crónica. Comparados con los pacientes con descompensación aguda de la IC crónica, los pacientes con IC de nueva aparición pueden tener una tasa más alta de

mortalidad hospitalaria, pero las tasas de mortalidad y reingresos después del alta son más bajas (6)

Causas desencadenantes

Como causas desencadenantes de los cuadros de insuficiencia cardiaca aguda pueden dividirse en: infecciosas (con infecciones respiratorias como causas más frecuentes, cardiovasculares (síndromes coronarios agudos, tromboembolia pulmonar aguda, cuadros de miocarditis o taquiarritmias), metabólicas (anemia, hiper o hipotiroidismo) y por incumplimiento del tratamiento o transgresión dietética. (24)

A continuación, se cita cuadro de la más reciente guía de la sociedad europea de cardiología en donde a manera de resumen se describen las presentaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca aguda con sus características, desencadenantes y tratamientos más importantes:

	Descompensación aguda de IC	Edema pulmonar agudo	Insuficiencia ventricular derecha aislada	Choque cardiogénico
Mecanismos más importantes	Disfunción del VI Retención renal de sodio y agua	Poscarga aumentada y disfunción diastólica del VI predominante valvulopatías	Disfunción del VD e hipertensión pulmonar precapilar	Disfunción cardiaca grave
Causa principal de los síntomas	Acumulación de fluidos, presión intraventricular aumentada	Redistribución de fluidos a los pulmones e insuficiencia respiratoria aguda	Presión venosa central aumentada y, a menudo, hipoperfusión	Hipoperfusión sistémica
Presentación	Gradual (días)	Rápida (horas)	Gradual o rápida	Gradual o rápida
Alteraciones hemodinámicas más importantes	Presión telediastólica del VI y PCWP aumentadas	Presión telediastólica del VI y	Presión telediastólica del VD aumentada Gasto cardiaco bajo	Presión telediastólica del VI y PCWP aumentadas Gasto cardiaco bajo PAS baja

	Gasto cardiaco bajo o normal PAS normal o baja	PCWP aumentadas Gasto cardiaco normal PAS normal-alta	PAS baja	
Presentaciones clínicas principales	Paciente húmedo y caliente. o seco y frío.	Húmedo y caliente	Seco y frío o húmedo y frío	Húmedo y frío
Tratamientos principales	Diuréticos Inotrópicos/vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión)	Diuréticos Vasodilatadores	Diuréticos para la congestión periférica Inotrópicos/vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión) ACM temporal o tratamiento de sustitución renal si es necesario	Inotrópicos/vasopresores ACM temporal o tratamiento de sustitución renal

AMC: asistencia circulatoria mecánica; PAS: presión arterial sistólica; PCWP: presión de enclavamiento capilar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo **(25)**

Hospitalizaciones

Las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca aguda descompensada se deben mayormente por congestión, administrando diuréticos de asa como piedra angular para su tratamiento **(26)**.

Para el tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda, los diuréticos de asa por vía intravenosa (i.v.) son los fármacos administrados con más frecuencia; más del 75% de los pacientes los reciben en el servicio de urgencias, con una media de 2,2 h desde la llegada hasta la primera administración i.v. según el estudio ADHERE. **(27)**

Los diuréticos del asa están recomendados para reducir los signos y síntomas de congestión de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Un metaanálisis mostro que, en pacientes con IC-FEr, los diuréticos del asa y las tiazidas pueden reducir el riesgo de muerte y empeoramiento de la IC comparados con placebo. **(28)**

Desafortunadamente está bien descrito que un gran porcentaje de pacientes son egresados del hospital con congestión residual. Notablemente en el registro

ADHERE 20% de los pacientes fueron egresados sin presentar disminución de su peso o incluso con ganancia de peso secundaria a congestión.

La causa de esa descongestión incompleta es multifactorial, uno de ellos siendo la resistencia a los diuréticos de asa, esto conlleva a la necesidad de administrar dosis mas altas de diuréticos de asa. **(29)**

La resistencia a diuréticos de asa se define como una tasa reducida de diuresis/natriuresis en respuesta a un diurético, haciendo un desafío para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda hipervolemica **(30)**

Existen distintos mecanismos propuestos para la resistencia a los diuréticos de asa, por lo tanto se ha intentado también establecer distintas estrategias para poder superarlos sin embargo pocas han tenido éxito. Por ejemplo, en estudio DOSE el uso de diuréticos de asa en infusión vs bolos no ha mostrado diferencia significativa en la insuficiencia cardiaca aguda. **(31)**. Otras estrategias como las metas de sodio y volumen urinario así como el bloqueo secuencial de la nefrona con diuréticos han sido aplicados con éxito y han sido comentados en las ultimas guías de insuficiencia cardiaca de la ESC, sin embargo el diuretico de asa sigue siendo el tratamiento principal, así como su necesidad de titular a dosis altas en la mayoría de las ocasiones **(32)**.

De los diuréticos de asa, el usado de manera más frecuente durante las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca aguda es el furosemide (Lasix). Su biodisponibilidad vía oral es muy variable (47-54%) de ahí que se prefiera su uso intravenoso durante los episodios de insuficiencia cardiaca aguda, se transporta unido a la albumina a hasta su secreción al tubulo contorneado a través de los transportadores de aniones orgánicos (OAT), su duración via oral es de 6-8 horas e intravenoso de 2 horas. Su dosis máxima diaria recomendada son 600 mg y su dosis en infusion continua de hasta 40 mg/hora

Estos medicamentos actuales a nivel de la porción gruesa ascendente del asa de Henle inhibiendo el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, ejerciendo un potente efecto diurético para los pacientes con insuficiencia cardiaca, sin embargo, estos medicamentos pueden presentar efectos adversos como alteraciones electrolíticas como hipocalemia, alcalosis metabólica y la presencia de ototoxicidad la cual en ocasiones puede limitar el margen terapéutico de este medicamento. **(33)**

Ototoxicidad

La ototoxicidad se debe a las alteraciones electrolíticas producidas a nivel de sistema endolinfático del oído interno. Puede presentarse como como acufenos, alteraciones auditivas, sordera, vértigo y una sensación de llenura en los oídos. Las alteraciones de la audición y la sordera por lo general pero no siempre son reversibles. La ototoxicidad es más frecuente con la administración intravenosa rápida y menos frecuente con la administración oral. **(34)**

Un metaanálisis de 10 estudios aleatorizados valoro diferentes estrategias del uso intravenoso de furosemide (NICE). Este metaanálisis incluyo el estudio DOSE que estudio pacientes a los que se administraron dosis bajas de diurético (358 mg en 72 horas) vs dosis altas (773 mg en 72 h) . Concluyendo no presentar diferencias en los desenlaces como gasto urinario, perdida de peso o falla renal, sin embargo la ototoxicidad no fue valorada en este metaanálisis. **(35)**

Otro metaanálisis encontró que la aparición de tinnitus y perdida de la audición fue menos frecuente con la infusión continua sin embargo no se compararon los bolos en dosis altas vs dosis bajas de diurético en ninguno de los estudios que incluye este metaanálisis. **(36)**

De acuerdo con la academia americana de audiología la ototoxicidad significativa medida por audiometría debe de cumplir algunos de los siguientes criterios:

- a) Descenso de ≥ 20 dB a cualquier frecuencia.
- b) Descenso de ≥ 10 dB en dos frecuencias consecutivas. **(37)**

Una manera practica para medir la ototoxicidad mediante audiometría es el sistema SHOEBOX Audimetry Estándar Edition, el cual es un programa validado por la FDA el cual se utiliza para el diagnostico de la perdida de la audición en personas. Este sistema es portable y se puede utilizar en dispositivos electrónicos.

Resumen

La insuficiencia cardiaca es una pandemia que desgasta a las instituciones de salud, y la forma en la cual provoca grandes gastos son las hospitalizaciones por descompensación. Éstas en su mayoría son por sobrecarga de volumen, y los diuréticos de asa aún son la piedra angular del tratamiento de la sobrecarga de volumen. Desafortunadamente, muchos pacientes desarrollan algún grado de resistencia a las dosis bajas, y es necesario usar dosis altas de diuréticos de asa. Se ha descrito, que es posible la aparición de ototoxicidad con dosis altas de furosemide, pero se desconoce qué tan frecuente es ésta, ya que clínicamente es muy poco evidente, y se necesitan herramientas especiales para evaluar de manera subclínica. Algunos médicos especialistas en audición, han recomendado que con el uso de furosemide en dosis altas se deberían usar herramientas para la detección de ototoxicidad.

Por lo tanto, los médicos que integran de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, se dieron a la tarea de realizar audiometrías al ingreso y al alta con la herramienta ShoeboxMD en los pacientes hospitalizados por IC agudamente descompensada que recibían tratamiento con diuréticos intravenosos como parte de la atención habitual de éstos. Si bien este procedimiento no se encuentra recomendado como obligatorio en las guías de práctica clínica, los médicos tratantes tienen conocimiento de varios centros que han implementado esta práctica cuando se usan dosis altas de diuréticos de asa para mejorar la seguridad del paciente. El presente estudio pretende recolectar tal información y describir si hay una asociación entre la dosis de diurético y la presencia de ototoxicidad subclínica.

Justificación

La IC es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio (38). La IC agudamente descompensada se relaciona con una alta morbimortalidad en los pacientes (39) y la congestión sistémica es la principal causa de descompensación de la misma (40).

El tratamiento de los pacientes con IC agudamente descompensada en la mayor parte de los casos requiere del uso de diuréticos de asa, los cuales mejoran la sintomatología de los pacientes (41), sin embargo, el uso de los mismos no es inocuo y una gran parte de los pacientes tienen uso previo de estos medicamentos suelen requerir dosis mayores a las habituales para llevarlos a la compensación (42).

Uno de los efectos adversos poco estudiados es la ototoxicidad y dado que una gran proporción de los pacientes es de edad avanzada (43) este efecto adverso puede repercutir de forma importante en su calidad de vida. La mayoría del conocimiento acerca de la ototoxicidad de los diuréticos de asa viene de los estudios realizados en modelos animales. (44-46). La información acerca de las manifestaciones clínicas, magnitud y duración de cualquier efecto en la audición continúa siendo limitada, siendo proveniente de pequeños estudios o reportes de casos. (47-49)

Hasta el momento no existen estudios que hayan evaluado la diferencia entre la ototoxicidad condicionada por dosis altas comparada con dosis habituales en el manejo de la descompensación de los pacientes con IC agudamente descompensada, motivo por el que se resalta la importancia del presente estudio.

El desarrollo del presente protocolo ayudará a generar una línea de investigación que permita identificar una de las complicaciones pobremente estudiadas del uso de diuréticos de asa a través de mediciones objetivas (parámetros audiométricos) empleando una herramienta novedosa en la evaluación de la agudeza auditiva, ya que este evento adverso podría afectar la calidad de vida de los pacientes y permitirá que estas mismas consideraciones puedan ser empleadas en otros

contextos clínicos fuera de la IC tales como la enfermedad renal crónica o la insuficiencia hepática crónica.

Planteamiento del problema

La ototoxicidad es un evento adverso poco frecuente, pero de relevancia clínica en los pacientes que utilizan diuréticos de asa. Se esperaría que al emplear dosis más elevadas de diuréticos de asa pudiera existir un mayor riesgo de ototoxicidad (gradiente dosis-respuesta), sin embargo, no existen estudios al momento que hayan evaluado esta aseveración. Esto es clínicamente relevante, ya que si efectivamente ocurre ototoxicidad con dosis altas de diurético, los clínicos tendremos que buscar otras alternativas. Por el contrario, si la ototoxicidad no es común, los clínicos tendremos mayor seguridad para el uso de los diuréticos de asa en dosis altas. Por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

En pacientes hospitalizados con IC agudamente descompensada del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI:

¿Cuál es la diferencia en la frecuencia de ototoxicidad subclínica en pacientes que reciben dosis altas de diuréticos de asa comparado con los pacientes que reciben dosis convencionales?

Dado que no existe una definición universal de dosis alta vs baja de furosemide, para efectos de esta investigación, se usará la mediana para dividir la cohorte en 2 grupos del mismo tamaño, con mayor y menor dosis de diurético definido como la dosis máxima de Furosemide administrado en 24 horas.

Hipótesis

En pacientes hospitalizados con IC agudamente descompensada del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, los pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis altas de diuréticos de asa presentarán mayor frecuencia de ototoxicidad comparado con los pacientes que reciben dosis convencionales.

Objetivos del estudio

Objetivo general.

Analizar la diferencia de frecuencia de ototoxicidad en pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis altas de diuréticos de asa comparada con quienes reciben dosis de convencionales.

Objetivos específicos.

1. Describir la frecuencia de ototoxicidad en pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis altas de diuréticos de asa.
2. Describir la frecuencia de ototoxicidad en pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis convencionales de diuréticos de asa.
3. Comparar la frecuencia de ototoxicidad en pacientes con IC agudamente descompensada que reciben dosis altas de diuréticos de asa comparada con aquellos que reciben dosis convencionales.

Material y métodos.

Lugar de realización: UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI

Tipo de estudio:

Diseño del estudio: Transversal descriptivo

Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Transversal.

Por el tipo de análisis: Descriptivo.

Área de estudio: Clínico.

Universo de trabajo.

Población diana: Pacientes con IC agudamente descompensada.

Población susceptible: Pacientes con IC agudamente descompensada hospitalizados en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tamaño mínimo de muestra:

No existe en la literatura un proxy que describa que tan frecuente es la ototoxicidad en estos pacientes. Sin embargo, basados en la creencia tradicional que las dosis altas son siempre ototóxicas y las dosis bajas no, los investigadores calculamos el tamaño de la muestra con una fórmula de diferencia de proporciones y los siguientes datos:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Alfa: 0.05

Poder 0.80

P1: proporción de ototoxicidad subclínica en dosis bajas 5%

P2: proporción de ototoxicidad subclínica en dosis altas 50%

Se tiene que se requieren 12 sujetos por grupo, para un total de 24 sujetos.

Ajustando a pérdidas del 20% se necesitarían un total de 30 pacientes.

Criterios de inclusión/exclusión

Inclusión:

- Pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda
- Ingresados para tratamiento con diurético de asa intravenoso a discreción del médico tratante.
- Edad \geq 18 años.

Exclusión:

- Uso concomitante con cualquier otro agente ototóxico como aminoglucósidos IV.
- Alteraciones auditivas previas que requieran de dispositivos auxiliares para la audición
- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio V o en hemodiálisis

-Pacientes en estado de choque o con incapacidad para realizar la prueba de audiometría.

Reclutamiento

Tal como se describió anteriormente, los médicos tratantes han estado realizando estas audiometrías como parte de su quehacer clínico cuando han considerado que los pacientes ingresados podrían necesitar dosis altas de diuréticos. Esto se ha estado realizando desde 2021. Dado que frecuentemente es impredecible saber que pacientes responderán a dosis bajas o dosis altas, se han incluido pacientes que han necesitado diferentes dosis de diuréticos.

Procedimientos del estudio

Para efectos de este estudio, el alumno de tesis revisará los expedientes de los pacientes así como los resultados de las pruebas audiométricas realizadas. El alumno recabará toda la información clínica necesaria, y comparará la audiometría inicial con la audiometría final para determinar si el paciente ha desarrollado ototoxicidad subclínica.

Como parte del quehacer clínico, los médicos tratantes han decidido enviar a valoración a Audiología a los pacientes que desarrollen ototoxicidad clínica, es decir, que al interrogatorio dirigido los pacientes refieren disminución de la audición, o acúfenos. Hasta el momento ningún paciente ha desarrollado estas complicaciones. Igualmente, como parte del quehacer médico habitual, los médicos tratantes cuando han detectado audición por debajo de lo normal, han recomendado al paciente y familiar responsable acudir con su médico familiar para que considere el envío al especialista.

A continuación se describen los procedimientos realizados por los médicos tratantes:

Visita inicial (Dia 1)

Se realizan las audiometrías con el Sistema SHOEBOX para determinar los parámetros basales del paciente. SHOEBOX Audiometry Standard Edition es una prueba audiométrica automática para dispositivos móviles (Ipad) la cual ha sido optimizada y validada para su uso ambulatorio. SHOEBOX es un dispositivo medico aprobado por la FDA (número de registro: 3007307502). Está diseñado para el diagnóstico de la pérdida de la audición en personas. El sistema es portable y la prueba puede realizarse a lado de la cama del paciente. El test puede realizarse de manera individual (el propio paciente lo realiza) o asistido (por el personal médico) y toma aproximadamente de 5 a 10 minutos para completarse.

-La primera audiometría se realiza a su llegada a hospitalización al inicio del tratamiento con furosemida intravenoso en piso.

Segunda visita (previo a su egreso)

Se realizan audiometrías con el mismo sistema SHOEBOX después de que los diuréticos IV se hayan discontinuado a discreción del médico tratante y se planee el egreso del paciente.

Los investigadores enfatizamos que el presente estudio es solo observacional y retrolectivo para poder describir la experiencia ganada con estos procedimientos que los médicos tratantes han optado por realizar como medida de seguridad en el tratamiento de sus pacientes. Una analogía es por ejemplo lo que ocurre cuando los pacientes reciben diuréticos intravenosos y los médicos solicitan mediciones de ácido úrico para descartar que haya elevaciones de éste que sean potencialmente nefrotóxicas. La medición del ácido úrico no es una recomendación que aparece en las guías de insuficiencia cardiaca, sin embargo, dado que la hiperuricemia es un efecto potencial del uso de diuréticos, los médicos tratantes realizan mediciones seriadas de estas. De la misma manera, los médicos tratantes han estado monitoreando la audición de los pacientes, y el presente estudio solo busca describir los hallazgos encontrados.

Variables

Variable independiente. Dosis de diurético de asa. Definición conceptual: cantidad de diurético de asa que un paciente recibe en 24 horas con fines de uresis y natriuresis. Definición operacional: dado que la ototoxicidad se considera un evento relacionado a la dosis pico, y no a la dosis acumulada, se buscará en el expediente clínico el día que los pacientes recibieron la mayor cantidad de Furosemide en 24 horas. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mg en 24 horas. Con fines del análisis estadístico esta variable se convertirá en dicotómica por la mediana y se analizará como cualitativa.

Variable dependiente principal: Ototoxicidad subclínica. Definición conceptual: deterioro de la audición detectado solo mediante audiometrías seriadas. Definición operacional: Se comparará la audiometría basal con la final y se considerará que hay ototoxicidad subclínica si ocurre al menos una de las siguientes:

- a) Descenso de >20 dB a cualquier frecuencia.
- b) Descenso de >10 dB en dos frecuencias consecutivas. (37)

Para tal efecto se usará el sistema SHOEBOX Audimetry Estándar Edition, el cual es un programa validado por la FDA. El resultado se codificará como variable cualitativa dicotómica, presente o ausente.

Variables descriptoras

Edad. Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento. Definición operacional: Se preguntará al paciente su edad al momento de ser ingresado al estudio. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: años.

Género. Definición conceptual: proceso mediante el cual individuos biológicamente diferentes se convierten en mujeres y hombres. Definición operacional: Se preguntará al paciente su género al momento de ser ingresado al estudio. Variable cualitativa. Unidades de medición: hombre, mujer.

Diabetes. Definición conceptual: Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre y en la orina. Definición operacional: Se preguntará al paciente si se conoce con esta enfermedad, o si tiene en su expediente una hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%. Variable cualitativa. Unidades de medición: sí o no.

Hipertensión arterial sistémica. Definición conceptual: es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo. Definición operacional: Se preguntará al paciente si se conoce con esta enfermedad, o si toma medicamentos antihipertensivos de manera crónica. Variable cualitativa. Unidades de medición: sí o no.

Tabaquismo. Definición conceptual: Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco. Definición operacional: Se preguntará al paciente si consume tabaco en la actualidad o ha consumido anteriormente. Variable cualitativa. Unidades de medición: negado, positivo y activo, positivo pero suspendido.

Etiología de la insuficiencia cardiaca. Definición conceptual: Causa por la cual un paciente tiene deterioro en la función de su corazón. Definición operacional: Se revisará el expediente clínico para identificar la etiología. Variable cualitativa. Unidades de medición: se codificará como 1=dilatada idiopática, 2=isquémica, 3=congénita, 4=otras.

Presión arterial. Definición conceptual: La presión arterial es la fuerza de su sangre al empujar contra las paredes de sus arterias. Definición operacional: Se medirá la presión arterial previo al inicio de la intervención de acuerdo a las recomendaciones de la NOM-030-SSA2-2009. Se usará un baumanómetro automático calibrado. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mmHg.

Frecuencia cardiaca. Definición conceptual: número de latidos cardiacos en un minuto. Definición operacional: se medirá con técnica auscultatoria durante un

minuto previo al inicio de la intervención. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: latidos por minuto.

Hemoglobina. Definición conceptual: Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos. Definición operacional: se tomarán los resultados de hemoglobina de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: g/dl.

Glucosa. Definición conceptual: La glucosa es un monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$. Definición operacional: se tomarán los resultados de glucosa central de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mg/dl.

Creatinina. Definición conceptual: Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina. Definición operacional: se tomarán los resultados de creatinina de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mg/dl.

Urea. Definición conceptual: Sustancia orgánica tóxica, resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo de los humanos. Definición operacional: se tomarán los resultados de urea de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mg/dl.

Sodio. Definición conceptual: Elemento químico de número atómico 11, masa atómica 22,99 y símbolo Na. Definición operacional: se tomarán los resultados de sodio de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mmol/l.

Potasio. Definición conceptual: Elemento químico de número atómico 19, masa atómica 39,102 y símbolo K. Definición operacional: se tomarán los resultados de

potasio de los estudios de laboratorio basales procesados en el Hospital de Cardiología. Variable cuantitativa continua. Unidades de medición: mmol/l.

Análisis estadístico

Se realizará un análisis exploratorio y se corregirán y depurarán los datos que no sean válidos.

Para el análisis descriptivo, en el caso de las variables cualitativas se resumirán en frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se determinará su distribución empleando la prueba de Shapiro Wilk, aquellas variables con distribución semejante a la normal se resumirán con medias y desviación estándar, en caso contrario, se resumirán con medianas y rangos intercuartílicos.

Se determinará el delta de ototoxicidad entre aquellos pacientes que presentan ototoxicidad con dosis altas y dosis bajas de diuréticos de asa. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS versión 26 (IBM).

Aspectos éticos

1. Riesgo de la investigación: De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio es sin riesgo ya que se revisarán expedientes clínicos.
2. Se considera que el riesgo-beneficio de la investigación es favorable dado que este estudio es sin riesgo, y la información a obtener puede potencialmente ayudar a entender mejor si efectivamente existe ototoxicidad subclínica con las dosis altas de diurético de asa. Todos los procedimientos que se lleven a cabo en el presente proyecto de investigación se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
3. Contribuciones y beneficios: No hay un beneficio directo en este estudio. Sin embargo, como potencial beneficio de este estudio se espera que los datos obtenidos de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa para saber si las dosis altas de diuréticos de asa son relativamente

seguras en cuanto a la ototoxicidad. Por lo tanto, consideramos que el potencial beneficio es mayor al riesgo de la investigación que es sin riesgo.

4. Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección será plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información de acuerdo a ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardará en un sitio al que sólo los investigadores JBIM y GHMZ tendrán acceso. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
5. Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Este estudio no requiere consentimiento informado.
6. Forma de selección de los pacientes: se incluirán todos aquellos que cumplan los criterios de selección.

Este estudio estará apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo será evaluado por un grupo independiente (Se registrará el protocolo en el Comité Local del Hospital de Cardiología del IMSS).

Resultados

Se incluyeron un total de 31 pacientes, dado que la mediana de 120 mg, se estableció que los pacientes con dosis menor o igual a 120 mg se clasificaran como dosis baja y el resto como dosis alta. Ante este ajuste, el 56.3% de los pacientes recibió dosis baja de furosemide (≤ 120 mg/día) y el 40.6% dosis alta (>120 mg/día). La edad promedio de la población incluida fue de 50 años, la mayor parte hombres (77.4%) con una dosis mediana de furosemide que recibieron los pacientes entre las audiometrías fue de 960 mg. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontraron la hipertensión arterial sistémica (38.7%), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 (35.5%) y la dislipidemia (32.3%). No se encontraron diferencias significativas entre las comorbilidades entre los pacientes que recibieron dosis alta y baja de diuréticos. A continuación en la tabla 1 se resumen las características basales de la población y de las dosis recibidas de diuréticos.

Características basales	Total (n=31)	Dosis alta (n=13)	Dosis baja (n=18)	Valor de p
Edad (años)	50.1 \pm 17.5*	47.1 \pm 13.5*	52.3 \pm 20*	0.42 (NS) τ
Sexo				
Masculino	24 (77.4%) [^]	11 (84.6%) [^]	13 (72.2%) [^]	0.667 (NS) ϕ
Femenino	7 (22.6%) [^]	2 (15.3%) [^]	5 (27.7%) [^]	
Dosis de furosemide (mg/24 horas)	120 (80-240)^o	240 (170-340)^o	80 (80-120)^o	<0.001 (S)^v
Dosis total de furosemide (mg)	960 (720-2160)^o	2160 (880-4560)^o	840 (600-1240)^o	0.004 (S)^v
Obesidad	7 (22.6%) [^]	1 (7.6%) [^]	6 (33.3%) [^]	0.191 (NS) ϕ
HAS	12 (38.7%) [^]	3 (23%) [^]	9 (50%) [^]	0.158 (NS) ϕ
EPOC	2 (6.5%) [^]	1 (7.6%) [^]	1 (5.5%) [^]	1 (NS) ϕ
DM2	11 (35.5%) [^]	4 (30.7%) [^]	7 (38.8%) [^]	0.717 (NS) ϕ
DLP	10 (32.3%) [^]	4 (30.7%) [^]	6 (33.3%) [^]	1 (NS) ϕ
ERC	4 (12.9%) [^]	2 (15.3%) [^]	2 (11.1%) [^]	1 (NS) ϕ
Gota	2 (6.5%) [^]	2 (15.3%) [^]	0 (0%) [^]	0.198 (NS) ϕ
Enfermedad hepática	2 (6.5%) [^]	1 (7.6%) [^]	1 (5.5%) [^]	1 (NS) ϕ
Cáncer	2 (6.5%) [^]	1 (7.6%) [^]	1 (5.5%) [^]	1 (NS) ϕ
Tabaquismo	8 (25.8%) [^]	2 (15.3%) [^]	6 (33.3%) [^]	0.412 (NS) ϕ
Etilismo crónico	1 (3.2%) [^]	0 (0%) [^]	1 (5.5%) [^]	1 (NS) ϕ

Tabla 1. Características basales de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media \pm desviación estándar*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas

(frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba t de Student para grupos independientes[□]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba de U de Mann Whitney[□]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba exacta de Fisher[□]. **Abreviaturas: DLP Dislipidemia; DM2 Diabetes mellitus tipo 2; EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC Enfermedad renal crónica; HAS Hipertensión arterial sistémica; NS No significativo; S Significativo. En negritas se resaltan las variables con significancia estadística.**

En cuanto a la historia cardiovascular previa, los antecedentes más frecuentes en la población de estudio fueron la cardiopatía valvular (41.9%) seguida de la cardiopatía isquémica (32.3%), ningún paciente tenía antecedente de enfermedad vascular cerebral previa. La mediana de FEVI fue del 25%, encontrándose valores significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dosis altas comparado con aquellos que recibieron dosis bajas de diuréticos (p=0.005). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. En la tabla 2 se resumen los antecedentes cardiovasculares previos.

Antecedente cardiovascular previo	Total (n=31)	Dosis alta (n=13)	Dosis baja (n=18)	Valor de p
Cardiopatía isquémica	10 (32.3%) [^]	4 (30.7%) [^]	6 (33.3%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Cardiopatía valvular	13 (41.9%) [^]	5 (38.4%) [^]	8 (44.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Fibrilación auricular	5 (16.1%) [^]	2 (15.3%) [^]	3 (16.6%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Portador de DAI o RCT	4 (12.9%) [^]	2 (15.3%) [^]	2 (11.1%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Enfermedad arterial periférica	1 (3.2%) [^]	0 (0%) [^]	1 (5.5%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Enfermedad vascular cerebral	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}
FEVI (%)	25 (16-33)[°]	20 (13-25)[°]	33 (23-45)[°]	0.005 (S)^{□□}

Tabla 2. Historia cardiovascular previa de la población estudio. Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; las variables cualitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[°]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba exacta de Fisher[□]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba U de Mann Whitney[□]. **Abreviaturas: DAI Desfibrilador automático implantable; NS No significativo; RCT Terapia de resincronización cardíaca; S Significativo. En negritas se resaltan las variables con significancia estadística.**

En relación al tratamiento farmacológico que consumía previo al ingreso hospitalario la población de estudio. Los fármacos más frecuentemente consumidos por la población de estudio fueron los beta bloqueadores (77.4%) y la furosemide (74.2%). Se encontró que la población que recibió dosis altas de diuréticos presentó significativamente mayor antecedente de consumo de antagonistas de receptor de mineralocorticoides comparado con los que recibieron dosis bajas ($p=0.008$). No se demostraron diferencias estadísticas significativas en el resto de los fármacos.

Medicamento previamente consumido	Total (n=31)	Dosis alta (n=13)	Dosis baja (n=18)	Valor de p
IECA	6 (19.4%) [^]	1 (7.6%) [^]	5 (27.7%) [^]	0.358 (NS) ^{□□}
ARA II	3 (9.7%) [^]	1 (7.6%) [^]	2 (11.1%) [^]	1 (NS) ^{□□}
ARNI	14 (45.2%) [^]	7 (53.8%) [^]	7 (38.8%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Beta bloqueadores	24 (77.4%) [^]	9 (69.2%) [^]	15 (83.3%) [^]	0.413 (NS) ^{□□}
ARM	20 (64.5%)[^]	12 (92.3%)[^]	8 (44.4%)[^]	0.008 (S)^{□□}
iSGLT2	18 (58.1%) [^]	9 (69.2%) [^]	9 (50%) [^]	0.462 (NS) ^{□□}
Furosemide	23 (74.2%) [^]	9 (69.2%) [^]	14 (77.7%) [^]	0.689 (NS) ^{□□}
Diuréticos tiazídicos	3 (9.7%) [^]	3 (23%) [^]	0 (0%) [^]	0.063 (NS) ^{□□}

Tabla 3. Fármacos previamente consumidos en la población estudio. Las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba exacta de Fisher^φ. **Abreviaturas: ARA II Antagonistas del receptor AT₁ de angiotensina II; ARNI Inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina; ARM Antagonistas del receptor de mineralocorticoides; IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NS No significativo; S Significativo. En negritas se resaltan las variables con significancia estadística.**

Finalmente, en relación al desenlace de interés, un total de 3 pacientes presentaron ototoxicidad (9.7%), de los cuales dos se encontró en los pacientes que recibieron dosis bajas y uno que recibió dosis altas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=1$). Este resultado se resume en la tabla 4 a continuación.

Variable de desenlace	Total (n=31)	Dosis alta (n=13)	Dosis baja (n=18)	Valor de p
Ototoxicidad	3 (9.7%) [^]	1 (7.6%) [^]	2 (11.1%) [^]	1 (NS) ^φ

Tabla 4. Desarrollo de ototoxicidad en la población de estudio. Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo empleando la prueba exacta de Fisher^φ. **Abreviaturas: NS No significativo.**

Discusión

- De acuerdo con los criterios de ototoxicidad, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron dosis altas y dosis baja de furosemide (Valor de $p=1$).
- En cuanto a la población de este estudio el sexo masculino fue mas frecuente (77.4%) con respecto al sexo femenino (22.6%) lo cual concuerda con la epidemiología a nivel mundial de insuficiencia cardiaca de FEVI reducida. (1,2). Por ejemplo en el estudio DAPA-HF el cual fue un estudio aleatorizado se captaron 4744 pacientes de los cuales un 23% fueron pacientes de sexo femenino.(50)
- La etiología más frecuente de insuficiencia cardiaca fue la valvular (41.9%) vs isquémica (32.3%), esto llama la atención ya que la mayoría de los estudios realizados en este tipo de población la causa mas frecuente es la isquémica. Probablemente debido a que en México las enfermedades valvulares como por ejemplo la cardiopatía reumática son mas frecuentes con respecto a los países de primer mundo. Por ejemplo en el estudio PARADIGM-HF el cual fue un estudio aleatorizado donde se captaron 8399 pacientes, la etiología mas frecuente de los pacientes con insuficiencia cardiaca fuer la isquémica en un 60%.(51)
- La edad promedio en este estudio fue de 50 años probablemente en relación con que la etiología más frecuente de insuficiencia cardiaca fue la valvular y estos pacientes debutan con síntomas de insuficiencia cardiaca a una edad más temprana que con respecto a los pacientes de etiología isquémica. Por ejemplo, en el estudio PARADIGM-HF la edad promedio de los pacientes fue

de 63.8 ± 11.3 años así mismo en el estudio DAPA-HF la edad promedio de los pacientes fue de 66.2 ± 11 años, ambos estudios tuvieron como etiología principal de insuficiencia cardiaca a la cardiopatía isquémica. **(50,51)**

- Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica (38.7%), la diabetes mellitus 2 (35.5%) y la dislipidemia (32.3%) con una relación muy parecida a las que se presentan a nivel mundial en estudios previos de insuficiencia cardiaca con FEVI reducida. En el estudio PARADIGM la enfermedad concomitante más frecuente era la hipertensión arterial sistémica (70.9%) seguido de la diabetes mellitus 2 (34.7%). En el estudio DAPA HF la diabetes mellitus 2 estaba presentes en un 41.8% de los pacientes del estudio. **(50,51)**
- Entre los pacientes que recibieron dosis altas de furosemide la mediana de FEVI fue mas baja (20%) que con respecto a las dosis bajas (33%) esto probablemente debido a que los pacientes con FEVI mas baja acudieron al hospital con tasas más altas de congestión sistémica y probablemente mayor necesidad de dosis altas y frecuentes de furosemide.
- Así mismo los pacientes de dosis altas los cuales presentaban FEVI mas baja recibieron más frecuentemente espirolactona, esto probablemente a que se inició de manera más precoz el uso de este fármaco modificador de la enfermedad.
- En el hospital de cardiología CMN SXXI se cuenta con un esquema completo para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, por lo cual el uso de betabloqueador (77.4%), ARM (64.5%) y ARNI (45.2%). En el estudio DAPA-HF los pacientes que se incluyeron en el estudio se encontraban en tratamiento para la insuficiencia cardiaca de la siguiente manera: betabloqueadores (96%), antagonista del receptor de mineralocorticoides (70%), IECA (56%), ARNI (10%). **(50)**
- Dentro de las fortalezas del estudio son las siguientes:
Estudios previos han analizado la aparición de ototoxicidad por furosemide sin embargo, esto a sido evaluando el uso de infusion continua vs bolos. Por lo tanto este estudio es el primero que intentara buscar la asociación entre ototoxicidad y el uso de dosis bajas y altas de furosemide, además del uso de el sistema SHOEBOS como una herramienta novedosa para el diagnóstico rápido de ototoxicidad.

- Debilidades: Se necesitará alcanzar un tamaño de muestra mayor en el futuro así como una representación mayor de pacientes con FEVI conservada. No hay seguimiento a largo plazo extrahospitalario para evaluar los desenlaces.

Conclusión

En los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en los cuales se utilizó furosemide intravenoso en bolos, no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo ototoxicidad con el uso de dosis bajas y dosis altas de furosemide.

Se requieren estudios con mayor población y mayor seguimiento para confirmar estos hallazgos.

Anexos

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "FRECUENCIA DE OTOTOXICIDAD SUBCLINICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA TRATADOS CON FUROSEMIDE INTRAVENOSO", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en expedientes:

Dosis de diurético de asa

Ototoxicidad subclínica

Edad

Género

Diabetes

Hipertensión arterial sistémica

Tabaquismo

Etiología de la insuficiencia cardiaca

Presión arterial

Frecuencia cardiaca

Hemoglobina

Glucosa

Creatinina

Urea

Sodio

Potasio

No se recolectarán datos que identifiquen a los pacientes, número de afiliación y otros que no vayan relacionados con el Protocolo en cuestión.

Cronograma de actividades.

	Mayo-julio 2022	Agosto 2022	Septiembre- Diciembre 2022	Diciembre 2022	Enero 2023	Enero 2023
Elaboración del protocolo de investigación	Planeado					
	Realizado					
Registro y aprobación del protocolo de investigación		Planeado				
		Pendiente				
Reclutamiento de los pacientes al estudio			Planeado	Planeado		
			Realizado	Realizado		
Captura de datos y seguimiento de los pacientes			Planeado	Planeado		
			Realizado	Realizado		
Análisis estadístico de los datos			Planeado	Planeado		
			Realizado	Realizado		
Presentación de resultados					Planeado	
Difusión de resultados					Planeado	
Graduación						Planeado

Bibliografía

- 1)Januzzi, J & Mann, D.. (2019). *Braunwald Tratado de Cardiología. Abordaje del paciente con insuficiencia cardiaca (pp 403)*. Barcelona, España: Elsevier.
- 2)Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, pp. 11-12, 20.
- 3)Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):123-127.
- 4) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e60.
- 5) Ponikowski P, Anker SD, Al-Habib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1:4-25.
- 6)Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Survey Investigators. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725– 2736.
- 7) Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*.

2017;19:1242–1254.

8)Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1338–1352.

9)Miro O, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderon S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Dominguez Rodriguez A, Muller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquezar-Arbe A. ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1231–1244.

10) Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482–1487.

11) Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:599–606.

12) Magaña SJA , Cigarroa LJA, Chavez MA, Rayo CJ, Galvan OH, Aguilera MLF et al. First Mexican statement in Heart Failure. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021; 32 (s1): s8-s85.

13) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239.

14) Januzzi, J & Mann, D.. (2019). *Braunwald Tratado de Cardiología. Abordaje del paciente con insuficiencia cardíaca (pp 404)*. Barcelona, España: Elsevier.

15) Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1230– 1239.

16) Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O’Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455–462.

17) Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. VICCTA Heart Failure Collaborators Effect of digoxin in patients with heart failure and midrange (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1139–1145.

18) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338–2345.

19) Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.

20) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–1620.

21) Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020;41:2353–2355.

22) Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dzungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61–73.

- 23) Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, pp. 40
- 24) Januzzi, J & Mann, D.. (2019). *Braunwald Tratado de Cardiología. Diagnostico y tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda (pp 462)*. Barcelona, España: Elsevier.
- 25) Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, p. 43
- 26) Veena S. Rao, PHD,a,* **Juan B. Ivey-Miranda**, MD,a,b,* Zachary L. Cox, PHARM.D. (2021, febrero 16). Natriuretic Equation to Predict Loop Diuretic Response in Patients With Heart Failure. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*, VOL. 77, pp 696-697
- 27)ADHERE Scientific Advisory Committee. Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) core module Q1 2006 final cumulative national benchmark report. Scios; 2006.
- 28)Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149–158.
- 29) Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, et al. Body weight change during and after hospitalization for acute heart failure: patient characteristics, of congestion, and outcomes: findings from the ASCEND-HF trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2017; 5:1–13.
- 30) Zachary L. Cox , James Fleming, **Juan Ivey-Miranda**, Matthew Griffin, Devin Mahoney, Keyanna Jackson, Daniel Z. Hodson, Daniel Thomas Jr, Nicole Gomez, Veena S. Rao and Jeffrey M. Testani. (2020). Mechanisms of Diuretic Resistance

Study: design and rationale. agosto 08, 2022, de ESC HEART FAILURE Sitio web:
DOI: 10.1002/ehf2.12949

31) Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797–805.

32) Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, pp. 20,48.

33) Opie, L & Gersh, B. (2013). *Drugs for the heart*. Philadelphia, PA: Elsevier, pp. 95-97.

34) Brunton, L & Chabner, B. (2012). *Goodman & Gilman las bases farmacologicas de la terapeutica*. Ciudad de Mexico: McGrawhill, pp. 686-687.

35) Acute heart failure: Diagnosing and managing acute heart failure in adults. National Clinical Guidance Centre; National Institute for Health and Clinical Excellence Guidance, London, 2014.

36) Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003178.

37) Durrant, J & Campbell, K.. (2009). American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines Ototoxicity Monitoring. 2022, de American Academy of Audiology Sitio web:

https://audiologyweb.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf.

38) Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, pp. 11-12, 20.

39) Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):123-127

40) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e60.

41) Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:599–606

42) Mc Donagh, T., Metra, M. & Adamo, M. (2021,11,27). Guia ESC sobre el diagnostico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista española de cardiología*, 75, pp. 20,48.

43) Mathog RH and Matz GJ. Ototoxic effects of ethacrynic acid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81:871-5.

44) Rybak LP, Whitworth C and Scott V. Comparative acute ototoxicity of loop diuretic compounds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248:353-7.

45) Rybak LP, Wright LB and Whitworth C. Cochlear effects of locally applied inhibitors. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1984;240:207-213.

46) Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Stenzel KH and Rubin AL. Ototoxicity induced by furosemide. *N Engl J Med*. 1970;282:1413-4.

47) Quick CA and Hoppe W. Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975;84:94-101.

48) Rifkin SI, de Quesada AM, Pickering MJ and Shires DL, Jr. Deafness associated with oral furosemide. *South Med J.* 1978;71:86-8.

49) Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003178

50) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B_elo hl_avek J, Bo¨hm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Duk_at A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjo¨ strand M, Langkilde AM. DAPA-HF Trial Committees and Investigators Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.

51) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. PARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.