



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS**

**TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES CON IAMCEST  
TRATADOS CON DAPAGLIFLOZINA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**CARLOS JAVIER ROQUE PALACIOS**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**



**ISSSTE**

**Ciudad de México, Octubre 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....</b>	<b>15</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>22</b>

## AGRADECIMIENTOS

*A*gradezco a Dios y a la virgen de Guadalupe por darme las oportunidades y guiarme hasta aquí.

*A*gradezco a mi amada esposa, Adri y a mi adorable bebé, Rokito por su paciencia y su comprensión, han sido mi motor, mi vida, mi todo, por ellos he luchado y lo seguiré haciendo a diario.

*A*gradezco a mi familia, mis papás, mis hermanos y a mis 4 abuelos quienes fueron y son como mis padres, sin su apoyo y su amor no hubiera logrado este sueño.

*A*gradezco a mis compañeros y amigos quienes juntos con la paciencia y la motivación formamos una hermandad, un gran equipo.

*A*gradezco a mis profesores, la Dra. Morales, el Dr. Gomez, el Dr. Lara, quienes me eligieron y confiaron en mis capacidades, me permitieron ser parte del mejor centro de Cardiología en México y me formaron con su ejemplo y sus enseñanzas.

*A*gradezco también a cada uno de los demás cardiólogos que me motivaron, me enseñaron, confiaron en mí y me formaron, la Dra. Macedo, el Dr. Fer, el Dr. Trujillo, el Dr. Gus, el Dr. Adrián, el Dr. Mercado y el resto de cardiólogos de todo el centro que me permitieron aprender día a día de los mejores.

## ABREVIATURAS

- **A1C:** Hemoglobina glucosilada
- **ADA:** Asociación Americana de Diabetes
- **ARA:** Antagonista del receptor de Angiotensina
- **ASA:** Acido acetil salicilico
- **DM2:** Diabetes Mellitus 2
- **ECV:** Enfermedad Cardiovascular
- **ECOTT:** Ecocardiograma transtorácico
- **eGFR:** Tasa de filtración glomerular estimada
- **FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
- **GLS:** Strain Global Longitudinal
- **IAMCEST:** Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST
- **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- **SCA:** Síndrome Coronario Agudo
- **STE:** Ecocardiografía Speckle Tracking

# Función ventricular izquierda en pacientes con IAMCEST tratados con dapagliflozina

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes / Introducción:** Se sabe que en pacientes con síndrome coronario agudo, la mortalidad se asocia principalmente a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Por tanto, la mejora de la función sistólica tras un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) con dapagliflozina reducirá la mortalidad cardiovascular y mejorará el pronóstico en estos pacientes. Actualmente, existe evidencia suficiente para respaldar el beneficio cardiovascular de los inhibidores del receptor 2 del cotransportador de sodio-glucosa, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.

**Objetivo:** Analizar la función del ventrículo izquierdo en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina posterior a un Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST.

**Métodos:** Se incluyeron 26 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, con antecedentes de diabetes tipo 2 que presentaban IAMCEST con revascularización anatómica y funcional completa y tratamiento médico óptimo. Se realizó un ecocardiograma transtorácico para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el strain longitudinal global (GLS). Se continuó la dapagliflozina, con control ecocardiográfico a los 3 meses. Para evaluar la asociación entre el uso de Dapagliflozina, la FEVI y el GLS, se realizó una correlación de Pearson.

**Resultados:** En el seguimiento a los 3 meses se encontró una supervivencia del 94,11%, así mismo se encontró una mejoría en el strain global longitudinal de -1,3857% y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo un incremento del 3,93% con una correlación de Pearson moderada entre dapagliflozina y el GLS a los 3 meses. La correlación entre dapagliflozina y FEVI fue alta. Ningún paciente presentó eventos adversos secundarios al uso de dapagliflozina que justificaran la suspensión del tratamiento.

**Conclusión:** En los pacientes con diabetes tipo 2 que presentaron IAMCEST, la dapagliflozina mostró una mejoría en la función del ventrículo izquierdo medida por la FEVI y el GLS. Se deben realizar estudios multicéntricos aleatorizados con un mayor número de pacientes para verificar este impacto.

# **Función ventricular izquierda en pacientes con IAMCEST tratados con dapagliflozina**

## **INTRODUCCIÓN**

Durante las últimas décadas, la prevalencia de Diabetes Mellitus 2 (DM2) en todo el mundo casi se ha duplicado, 9,3% en 2019. Estas tendencias son de gran importancia dada la fuerte relación entre DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV). Está bien establecido que la DM2 es un factor de riesgo cardiovascular importante. De hecho, el 75% -80% de los pacientes con DM2 mueren por ECV. Siendo la cardiopatía isquémica, la causa más común de muerte, la cual representa casi 1,8 millones de muertes anuales o el 20% de todas las muertes en Europa. La mortalidad en el Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) está influenciada por muchos factores, entre ellos la edad avanzada, la clase Killip, el tiempo de demora hasta el tratamiento, la estrategia de tratamiento, los antecedentes de infartos previos, la DM2, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias enfermas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

## **ANTECEDENTES**

### **Diabetes mellitus tipo 2 e hipoglucemiantes orales**

La DM2 es una enfermedad metabólica causado por hiperglucemia, la cual se produce por una secreción inadecuada de insulina o resistencia a la misma en los tejidos periféricos.<sup>1</sup> La DM2 es el resultado de una interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales.<sup>2</sup> Los defectos en las células  $\beta$  afectan los niveles de insulina lo que puede producir glucotoxicidad en las células pancreáticas lo que conlleva a una secreción indecuada de insulina.<sup>3</sup> La resistencia a la insulina es un transtorno en el que las células no responden de manera adecuada a la insulina e inhiben la actividad de la lipoproteín lipasa, lo que conlleva a un aumento de la lipólisis y los ácidos grasos libres séricos que resultan en el fenotipo de la enfermedad.<sup>4</sup>

La hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la dislipidemia conllevan a complicaciones a largo plazo, los pacientes con DM2 tienen riesgo de desarrollar eventos macrovasculares, por lo que su tratamiento necesita un enfoque multifactorial, con el fin reducir las complicaciones macrovasculares y la mortalidad relacionadas con la DM2. Los hipoglucemiantes orales reducen la glucosa sérica mejorando la secreción de insulina o mejorando la sensibilidad a la insulina.<sup>5</sup>

Según los estándares de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2021 recomienda que si no se alcanza el objetivo de la hemoglobina glucosilada (A1C) después de aproximadamente 3 meses de iniciar metformina, se puede combinar con cualquiera de las seis opciones de tratamiento preferidas: sulfonilurea, tiazolidindiona, inhibidor de

DPP-4, inhibidor del cotransportador SGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o insulina basal; la elección de qué agente añadir se basa en los efectos específicos del medicamento y los factores de riesgo del paciente, así mismo, en pacientes con DM2 y ECV establecida, múltiples factores de riesgo de ECV o nefropatía diabética, se recomienda un inhibidor de SGLT2 para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y / o hospitalización por insuficiencia cardíaca.<sup>6,7</sup>

## **SGLT2**

La glucosuria marcada es una característica de la DM2 no tratada. Las membranas celulares son impermeables a la glucosa y requieren canales facilitados por difusión o proteínas de transporte de membrana específicas para su captación. En los riñones, la reabsorción tubular de glucosa se acopla con el sodio (Na<sup>+</sup>) que sigue el gradiente electroquímico de una mayor concentración de Na<sup>+</sup> en el filtrado glomerular hasta una menor concentración intracelular, este gradiente se mantiene a través de la Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPasa basolateral de la célula tubular epitelial. La glucosa entra en la célula junto con el Na<sup>+</sup> a través de los SGLT1 y 2 y luego sale de la célula de forma pasiva a través del transportador de glucosa 2 basolateral<sup>8</sup>. El SGLT2 se encuentra en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal y representa aproximadamente el 90% de la glucosa reabsorbida. Luego, la glucosa residual es reabsorbida por SGLT1 ubicado más distal en los segmentos S2 / S3 de los túbulos contorneados proximales<sup>10</sup>.

La capacidad hipoglucemiante de los SGLT2 a través de la excreción urinaria de glucosa reduce la hemoglobina glucosilada A1c entre un 0,5% y un 1,0%<sup>11</sup>. El SGLT2 requiere una tasa de filtración glomerular para la reducción de la glucosa, la cual disminuye en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <45 ml / min / 1,73 m2. El riesgo de hipoglucemia con esta clase de fármacos es bajo.<sup>12</sup>

### **Efectos del SGLT2 en el sistema cardiovascular**

La natriuresis y la glucosuria mediadas por SGLT2 reducen la precarga, la congestión pulmonar y el edema, estos efectos reducen las hospitalizaciones por falla cardíaca. El SGLT2 reduce significativamente el contenido de Na<sup>+</sup>. Un aumento del Na<sup>+</sup> en los tejidos (cutáneo) se ha correlacionado con la hipertrofia ventricular izquierda<sup>13</sup>. La depleción de Na<sup>+</sup> inducida por SGLT2 puede mejorar el remodelado ventricular izquierdo y la fracción de eyección. El SGLT2 también reduce la poscarga cardíaca al disminuir la presión arterial de 3 a 5 mm Hg sin aumentar la frecuencia cardíaca, y reduce la rigidez arterial<sup>14</sup>. La reducción de la presión arterial se conserva, incluso en pacientes con tasa de filtración glomerular reducida, los SGLT2 puede reducir la sobrecarga del sistema nervioso simpático en la insuficiencia cardíaca. Además los SGLT2 reduce la tirosina hidroxilasa y la noradrenalina en el riñón y el corazón contribuyendo así a la natriuresis y glucoresis.<sup>15,16</sup>

### **Interacciones cardiorenales en pacientes con diabetes tipo 2**

La DM2, en especial la de larga duración y/o que requiere insulina, se complica con frecuencia por insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. La dislipidemia, la



hipertensión y un estado protrombótico, ocurren en pacientes con DM2, contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. Esta última aumenta el riesgo de infarto agudo al miocardio, el cual puede ser responsable o contribuir al desarrollo de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida<sup>17</sup>.

La hiperglucemia, da lugar a productos finales de glicación avanzada, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis, que junto con la enfermedad arterial coronaria microvascular parecen ser responsables del desarrollo de la miocardiopatía diabética. Esta afección, también puede ser responsable y/o contribuir de manera importante al desarrollo de insuficiencia cardiaca.<sup>18</sup> En la DM2 de larga duración, la combinación de infarto al miocardio y/o miocardiopatía diabética puede desarrollar falla cardiaca. El bajo gasto cardiaco provoca una reducción del flujo sanguíneo renal y una presión venosa renal elevada, que se acompañan de la activación del eje de la renina-angiotensina-aldosterona, lo que genera un círculo vicioso, perpetuando la insuficiencia cardiaca. Los SGLT2 tiene el potencial de disminuir estos cambios fisiopatológicos.<sup>19</sup>

### **Fisiopatología de la isquemia miocárdica**

La aterosclerosis, una enfermedad crónica, multifactorial, puede expresarse en las arterias coronarias como lesiones excéntricas o concéntricas, las cuales pueden resultar en isquemia o infarto al miocardio a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos. El agrandamiento compensatorio hacia afuera de las arterias ateroscleróticas, para prevenir la estenosis de la luz, es un hallazgo común asociado con el crecimiento de la placa coronaria. La estenosis luminal se producirá solo cuando el crecimiento de la placa supere la capacidad de expansión compensadora de la arteria (lo que da como resultado una lesión concéntrica)<sup>20</sup>. Por lo tanto el Síndrome Coronario Agudo (SCA) ocurrirá como resultado de la ruptura de la placa vulnerable (inestable) o la ulceración endotelial, que consiste en angina inestable, infarto agudo al miocardio con elevación o sin elevación del segmento ST. La inestabilidad de la placa incluye factores de riesgo modificables como: colesterol sérico total elevado, Colesterol LDL alto, Colesterol HDL bajo (<60 mg / dL) y alto (> 80 mg / dL), hipertrigliceridemia, hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, diabetes, obesidad, inactividad física, tabaquismo, alcoholismo, estrés, dieta; y factores no modificables como: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, edad, estado posmenopáusico, género masculino; además de la heterogeneidad histológica de la placa (es decir, qué tan vulnerable es la placa), y las fuerzas físicas que impactan sobre la placa, el grosor de la capa fibrosa de menos de 65 micrones y un núcleo lipídico necrótico que involucra más del 40% de la lesión, lo que puede definirse como una "placa vulnerable"<sup>21,22</sup>. Esto implica un alto estrés para la pared vascular, que es propicio para la ruptura de la placa. El entorno trombótico, el volumen y la composición de la placa, el grado de estrechamiento luminal, la capa fibrosa y el grado de ruptura de la capa fibrosa determinarán colectivamente en presentación de SCA<sup>20</sup>.

Además de la isquemia miocárdica, otros dos procesos participan: el fenómeno de no reflujo y la alteración que media epigenéticamente el sistema de reparación endógeno. El fenómeno de no reflujo se asocia con una remodelación temprana y está determinado

por la obstrucción microvascular y la disfunción que interrumpe la perfusión regional<sup>27</sup>. El fenómeno de no reflujo se correlaciona con una mayor incidencia de remodelado ventricular y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte súbita. Por otro lado, la alteración que media epigenéticamente el sistema de reparación endógeno se traduce en una reparación vascular alterada, con mantenimiento de la vasoconstricción y disfunción vascular en el área adyacente al infarto de miocardio<sup>26</sup>. Desde el momento de la obstrucción coronaria, se inician una serie de procesos disruptores del óxido nítrico, se activan los sistemas de señalización vascular, los sistemas de señalización de los factores de crecimiento endotelial, se liberan las citoquinas y así se activan las vías de apoptosis y necrosis generando un aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteración del metabolismo de los miocitos, promoción de la fibrosis y remodelación celular. Por tanto, la inflamación microvascular, la obstrucción de vasos pequeños y la disfunción endotelial mantienen el fenómeno de remodelación<sup>28</sup>. En las primeras 72 h de isquemia, aparece una necrosis miocítica acompañada de edema e inflamación de la zona afectada por el infarto. Posteriormente, se instala un proceso de proliferación fibroblástica y almacenamiento de colágeno, lo que resulta en la aparición de la cicatriz. En el período entre la reabsorción del tejido necrótico y la cicatrización, el área del infarto sufre un proceso de adelgazamiento y elongación que se denomina "expansión del infarto"<sup>29</sup>. A las 72 h se produce un proceso mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y por la activación neurohormonal, que provoca cambios en la geometría ventricular, con dilatación de las cavidades e hipertrofia miocárdica<sup>26</sup>. El proceso de remodelación puede durar desde unas semanas hasta unos meses, hasta que se consigue un equilibrio entre las fuerzas de distensión y la resistencia que ofrecen las fibras de colágeno. Este equilibrio está influido decisivamente por:

- Características del infarto de miocardio: su tamaño, ubicación y transmuralidad
- Extensión del miocardio lesionado
- Repermeabilización de la arteria responsable del infarto
- Factores tróficos locales<sup>29</sup>.

### **FEVI y Strain miocárdico en Infarto agudo al miocardio**

La mortalidad esta asociada con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo<sup>23</sup>. La ecocardiografía transtorácica es un método de estudio no invasivo que se puede utilizar de forma segura y rutinaria. Entre los parámetros de función sistólica, la FEVI, el índice de volumen telediastólico del VI, el índice de volumen telesistólico del VI, el índice de masa del VI, el espesor de la pared telediastólica, el espesor de la pared telesistólica y el índice de movimiento de la pared han demostrado ser de valor pronóstico<sup>30</sup>. Aunque la FEVI es fácil de calcular, depende de la precarga y no se correlaciona con los síntomas. Además, su especificidad para detectar cambios incipientes en el miocardio es baja. La Ecocardiografía Speckle Tracking (STE) permite el análisis tanto global como regional de la deformación miocárdica independientes del ángulo<sup>31</sup>.

## **Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST**

El término IAMCEST debe usarse cuando hay evidencia de lesión del miocardio (elevación de los valores de troponina cardíaca con al menos un valor por encima del límite de referencia superior del percentil 99) en un entorno clínico compatible con isquemia miocárdica y elevación del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas<sup>23</sup>. La mortalidad en los pacientes con IAMCEST está influenciada por muchos factores, como la edad avanzada, la clase Killip, el tiempo de demora hasta el tratamiento, la presencia de redes de IAMCEST basadas en el sistema médico de emergencia, la estrategia de tratamiento, los antecedentes de MI, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, número de arterias coronarias enfermas y FEVI<sup>23</sup>.

## **Remodelado ventricular post IAMCEST**

El remodelado ventricular se refiere a la alteración de la estructura ventricular, debido a los cambios progresivos en su geometría (modificaciones en el espesor de la pared, diámetro de la cavidad y progresión de configuración elíptica a esférica). Los factores potenciales involucrados en este proceso son la muerte miocítica, el desequilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno, el estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis y la activación neurohormonal. Todos estos mecanismos conducen a un deterioro de la función ventricular, insuficiencia cardíaca<sup>24</sup>.

El remodelado ventricular afecta profundamente la función ventricular y el pronóstico del paciente. Se ha demostrado que la isquemia aguda provoca cambios importantes en la arquitectura ventricular, tanto en la zona del infarto como en otros segmentos adyacentes al mismo. El remodelado ventricular se manifiesta como: cambios macroscópicos que ocurren después de 3 meses de inicio y cambios microscópicos que comienzan desde el primer momento de la oclusión coronaria. A nivel macroscópico, a pesar de una angioplastia coronaria completa y exitosa, se ha demostrado que tanto en la zona infartada como en las zonas adyacentes, existe un proceso de remodelación que se traduce en la pérdida de acortamiento y contracción como zonas asincrónicas, hipocinéticas, acinéticas y discinéticas a nivel de la zona isquémica y de la hipercinesia inicial seguida de la subsecuente hipocinesia a nivel de las áreas vecinas y el resultado final es una disminución en la función ventricular, en el gasto cardíaco y en la presión sanguínea<sup>25</sup>. En paralelo, la cavidad ventricular se dilata como respuesta compensatoria a su disfunción, proceso directamente relacionado con la magnitud de la zona del infarto. Su propósito es mantener un volumen de latido constante a medida que disminuye el porcentaje de miocardio contráctil viable. Sin embargo, a largo plazo esta dilatación aumenta el estrés parietal sistólico y diastólico, creando así un círculo en el que la dilatación inicial genera una dilatación adicional<sup>26</sup>

## **Strain global longitudinal del VI**

Después del IAMCEST y la angioplastia coronaria, el miocardio lesionado puede recuperarse o remodelar de manera irreversible. El remodelado ocurre en el 30-35% de los pacientes a pesar de la angioplastia coronaria, ya que los cambios en la geometría del miocardio comienzan en la fase aguda de la isquemia, aumentando la mortalidad post-IAMCEST. Las deformaciones longitudinales, circunferenciales y radiales son las tres direcciones de la deformación miocárdica que pueden evaluarse mediante STE. No obstante, las alteraciones en el strain global longitudinal (GLS) demostró que tiene implicaciones tanto de diagnóstico como de pronóstico<sup>32</sup>.

El GLS es superior a la FEVI en la detección de disfunción sistólica, al demostrar una reducción significativa del GLS en ausencia de una reducción correspondiente de la FEVI en pacientes con cardiopatía isquémica y falla cardíaca con fracción de expulsión preservada. Esto puede explicarse por factores geométricos, ya que la FEVI puede ser constante para una gran variación en el acortamiento si otros factores geométricos lo compensan (el aumento del grosor de la pared y la VED reducida pueden mantener la FEVI normal a pesar del acortamiento reducido). La deformación miocárdica está ligada a las fibras orientadas longitudinalmente, ubicadas en el subendocardio, que son las más susceptibles a cambios isquémicos. El GLS detecta anomalías longitudinales en ausencia de reducción de la FEVI. Esto se debe al hecho de que las fibras ubicadas en la pared media, que están orientadas circunferencialmente, pueden compensar en el caso de reducción de la mecánica longitudinal para mantener normal la FEVI. El acortamiento circunferencial contribuye dos veces más al mantenimiento de la FEVI que el acortamiento longitudinal. Por lo tanto el GLS es capaz de identificar a los pacientes en riesgo de IC que podrían beneficiarse de las terapias antirremodeladoras independientemente de la FEVI reducida<sup>31</sup>.

## **Evidencia de los SGLT2**

Los resultados cardiovasculares de tres ensayos (EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina, CANVAS con canagliflozina y DECLARE-TIMI 58 con dapagliflozina) incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados con DM2 durante más de 10 años, tenían aterosclerosis avanzada y un mayor riesgo cardiovascular, e incluyeron predominantemente pacientes con ECV establecida (correspondiente a la prevención cardiovascular secundaria). En un metaanálisis de los tres ensayos, SGLT2 redujo significativamente el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 23% y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 31% en pacientes con DM2 con ECV aterosclerótica o múltiples factores de riesgo de ECV<sup>33</sup>.

El DECLARE-TIMI 58, un ensayo clínico aleatorizado, evaluó los efectos de la dapagliflozina en pacientes con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica diagnosticada previamente con o sin antecedentes de IM previo o presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, mostró una disminución significativa tanto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca como en la mortalidad, concluyó que el tratamiento de pacientes con DM2 y antecedentes de

infarto de miocardio debe considerar inhibidores de SGLT-2<sup>34</sup>. En un subestudio de este ensayo, se encontró que la dapagliflozina redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en los 3584 pacientes con un infarto de miocardio previo (16% de reducción en el riesgo relativo y 2.6% en el riesgo absoluto)<sup>35</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconoce el efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre la función ventricular izquierda medida por FEVI y strain global longitudinal en pacientes mexicanos que presentan Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST; ya que en el estudio DECLARE-TIMI 58 se evaluaron los efectos de la dapagliflozina en aquellos pacientes con antecedente de IM previo, sin embargo se incluyeron pacientes con dicho antecedente dentro de los últimos 2 años, dada la importancia y la evidencia de esta clase de fármacos por lo que, sería conveniente evaluar su impacto en aquellos pacientes que presentan IAMCEST recientemente.

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento hipoglucemiante de la Diabetes Mellitus tipo 2 ha mejorado en los últimos años, los SGLT2 han demostrado no sólo tener efectos hipoglucemiantes si no también tienen otros efectos pleiotrópicos en otros órganos o sistemas, como el cardiovascular donde se ha demostrado la reducción de la mortalidad disminuyendo tanto el riesgo de muerte cardiovascular como las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Este efecto fue demostrado en el estudio DECLARE TIMI 58 en el cual los pacientes tenían antecedente de infarto agudo al miocardio dentro de los últimos 2 años, por lo tanto es de suma importancia conocer la respuesta de la función ventricular a través de la FEVI y el strain global longitudinal en pacientes mexicanos tratados con dapagliflozina tras un IAMCEST ya que se podrá inferir la utilidad de los inhibidores de SGLT2 en la función ventricular y aportará información que promueva investigación específica del efecto de esta clase de fármacos en la función contráctil del VI, puesto que a la fecha no se conoce.

## **HIPOTESIS**

Estudio descriptivo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la función del ventrículo izquierdo en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina posterior a un Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con dapagliflozina que presentaron infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST
- Analizar el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con dapagliflozina que presentaron infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST

## **METODOLOGIA**

### **Diseño y tipo de estudio**

Estudio prospectivo, longitudinal de cohorte.

### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con dapagliflozina que fueron ingresados a la unidad de cuidados coronarios del hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes:

- Mayores de 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento previo con Dapagliflozina
- Que acepten participar en el estudio con previa firma de consentimiento informado.
- Pacientes de población vulnerable acompañados de algún familiar o tutor que les permita la comprensión, lectura y firma del consentimiento informado

## **Criterios de exclusión**

Pacientes que:

- Presenten complicación secundaria a infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST que contraindique el uso de Dapagliflozina
- Presenten valvulopatías severas
- Presenten cualquier cardiopatía estructural no isquémica
- Presenten algún trastorno psiquiátrico/neurológico que dificulte la realización del ECOTT
- Se rehúsen a la realización del ECOTT
- No acepten firmar el consentimiento informado.

## **Criterios de eliminación**

Pacientes que:

- Se rehúsan a continuar en el protocolo de investigación
- Muerte por cualquier causa no cardiovascular
- Información recabada incompleta

## **Procedimiento**

Se realizó un ecocardiograma a cada paciente incluido al protocolo una vez se encontrara estable hemodinámicamente sin presencia de complicaciones que impidieran el traslado del paciente a la realización de dicho estudio, el cual se realizó en presencia de personal de enfermería.

El paciente se colocó sobre una camilla en decúbito dorsal y expuso la cara anterior del hemitórax izquierdo respetando el área correspondiente a las glándulas mamarias.

Se colocaron electrodos para obtener una imagen electrocardiográfica del corazón y se paso el transductor por el tórax, aplicando un gel conductivo.

La sonda se deslizó por las costillas y el esternón para la obtención de imágenes, en este caso se tomarón 3 proyecciones para la obtención de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el strain global longitudinal, 4, 3 y 2 cámaras del ventrículo izquierdo, las cuáles serán procesadas por el software de la SIEMENS ACUSON SC2000.

Posteriormente se citó al paciente 3 meses después para realizar un nuevo ecocardiograma transtorácico y valorar nuevamente la función ventricular izquierda.

Los estudios realizados no se consideran invasivos y no conllevan riesgo alguno para el paciente, así mismo, dichos estudios se realizan de manera rutinaria como parte del seguimiento de un paciente cardiológico.

El tratamiento de cada paciente se llevó a cabo únicamente por el médico cardiólogo tratante, así mismo, el estudio ecocardiográfico se realizó como parte de la investigación y no se tomaron decisiones terapéuticas respecto al tratamiento del paciente. Una vez concluido el estudio se les comunicó a cada uno de los pacientes los resultados obtenidos.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki revisada en Tokio en el año 2000, así como por los establecidos en el centro médico nacional 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. A todos los pacientes se les solicitó firma de carta de consentimiento informado.

Para conservar el anonimato de los pacientes y conservar la privacidad y confidencialidad de los datos, se registró la información utilizando como referencia el número de folio del expediente clínico.

Consideraciones de bioseguridad para el paciente

El paciente fue sometido a estudios de evaluación ecocardiográfica, este procedimiento esta estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, mencionados en la PROY-NOM-030-SSA2-2017. Ningún paciente presentó algún evento adverso asociado al procedimiento.

Consideraciones de bioseguridad para los investigadores

Los procedimientos descritos para la realización del estudio de ecocardiograma no involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de nitrilo.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

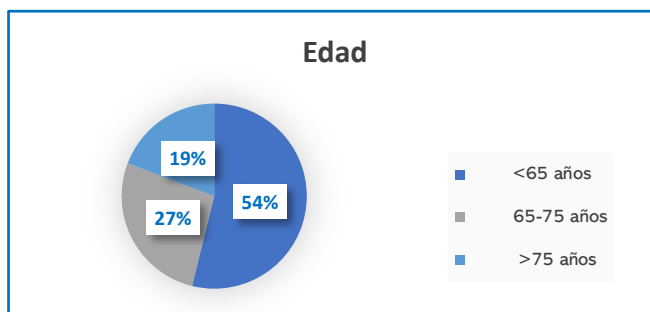
Se calculó el tamaño de muestra de acuerdo al estudio de Cohorte con una población aproximada de 30 a 50 pacientes. Utilizamos el programa estadístico SPSS 23.0 para Windows, se realizó un análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central y de dispersión (Media, Mediana, desviación Estándar y rangos). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para conocer la distribución normal. Para contrastar las variables cuantitativas se utilizó la T de Student. Para valorar la supervivencia se realizó una curva de Kaplan-Meyer.



## RESULTADOS

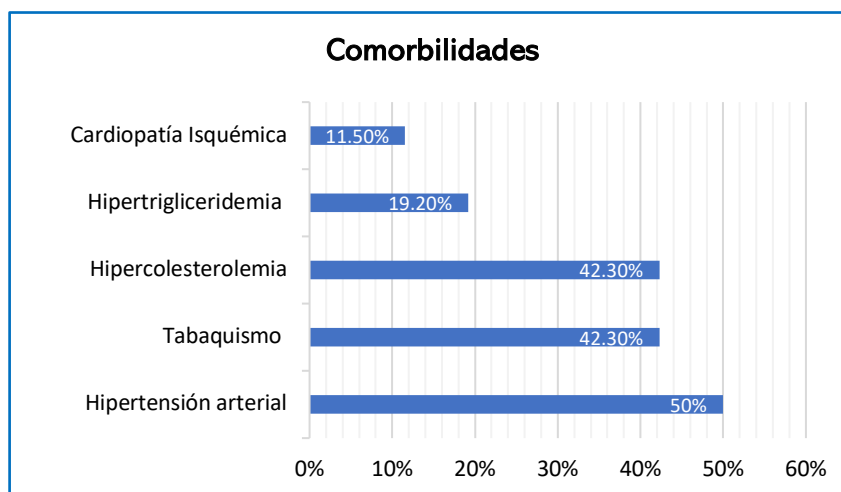
De una n calculada de acuerdo al estudio de Cohorte con una población aproximada de 30 a 50 pacientes, se evaluaron 26 pacientes los cuales cumplían con los criterios de inclusión del estudio en el periodo de marzo 2019 a junio 2021, de estos pacientes se excluyeron 9, de los cuales 4 se refirieron a segundo nivel de atención y no pudieron continuar el seguimiento del estudio y 5 no pudieron surtir las recetas por dapagliflozina por desabasto del fármaco.

De los 26 pacientes analizados el 76.9% (20) fueron mujeres y solo el 23.1% fueron hombres (6), se encontró una media de edad de 63.6 años, de los cuales 53.8% (14) eran menores de 65 años (Ver Gráfica 1).



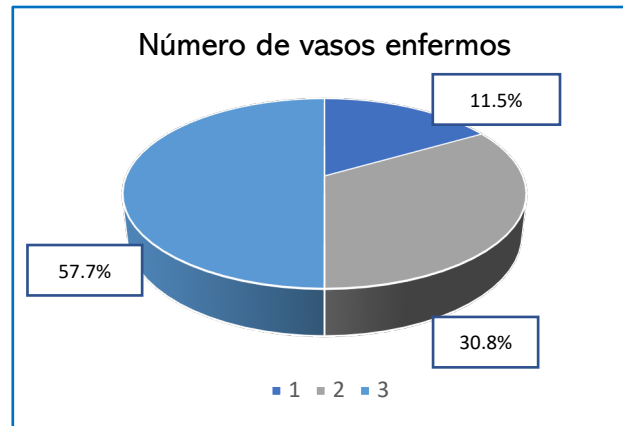
Gráfica 1. Porcentaje de la población por grupo etario.

En cuanto a las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica fue la mas prevalente con el 50% (13), el tabaquismo y la hipercolesterolemia representaron el segundo lugar en frecuencia con una prevalencia del 42.3% (11), y solo el 11.5% (3) se conocían con el antecedente de cardiopatía isquémica (Ver Gráfica 2).



Gráfica 2. Comorbilidades prevalentes en la población.

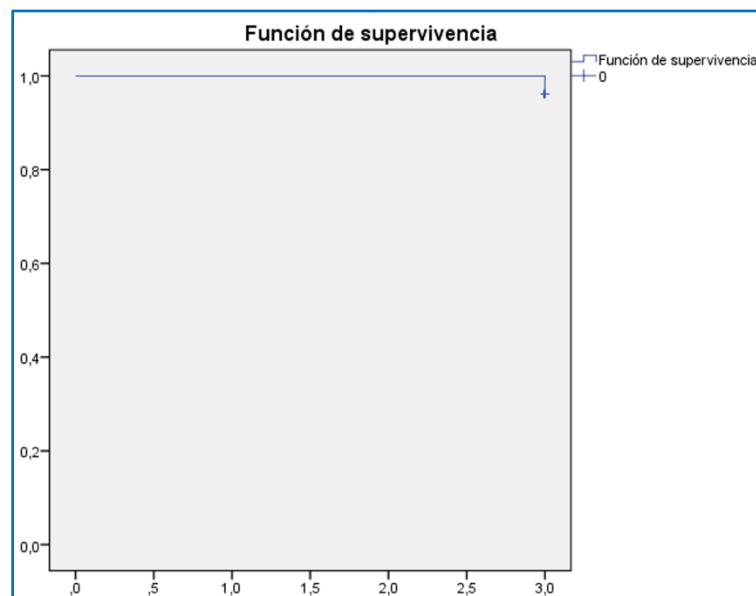
El 65.4% (17) de los pacientes cumplió con el seguimiento y completó el protocolo de estudio a los 3 meses, es importante mencionar que el 50% (13) de los pacientes se trombolizó y que el 57.7% (15) solo tenían enfermedad de un vaso, mientras que el 11.5% (3) fueron pacientes con enfermedad trivascular (Ver Gráfica 3).



Gráfica 3. Porcentaje por número de vasos enfermos

La localización mas frecuente fueron los infartos inferiores con un 73.1% (19) y de estos el 26.3% tuvieron como complicación mecánica la extensión eléctrica a ventriculo derecho (5). Además es importante mencionar que los pacientes que presentaron choque cardiogénico y/o falla cardiaca requirieron inotrópicos, los cuales fueron el 34.6% (9). (Ver tabla 1).

En el seguimiento a los 3 meses se encontró una supervivencia del 94.11%, un solo paciente fallecio por muerte no cardiovascular, además no se presentaron eventos cardiovasculares mayores (Ver gráfica 4).



Gráfica 4. Porcentaje por número de vasos enfermos

En cuanto al análisis con la correlación de Pearson en el seguimiento a los 3 meses se encontró una correlación entre la dapagliflozina y el strain global longitudinal basal alta, de 0.94; mientras que la correlación del strain global longitudinal a los 3 meses fue moderada de 0.14; también se observó una mejoría en promedio del strain global longitudinal del -1.3857%.

En cuanto a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se observó un incremento del 3.93% de la FEVI basal al control en los siguientes 3 meses mientras que la correlación de la dapagliflozina con la FEVI basal fue baja, de 0.89, mientras que la correlación a los 3 meses con la FEVI fue alta, del 0.025 (Ver tabla 2).

Características demográficas de la población			
	<i>n</i>	%	Media
Género			
Mujeres	20	76.9	
Hombres	6	23.1	
Edad			63.6
<65 años	14	53.8	
65-75 años	7	26.9	
>75 años	5	19.2	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	13	50.0	
Tabaquismo	11	42.3	
Hipercolesterolemia	11	42.3	
Hipertrigliceridemia	5	19.2	
Cardiopatía Isquémica	3	11.5	
Seguimiento a 3 meses	17	65.4	
Trombolisis	13	50	
# de Vasos enfermos			
1	15	57.7	
2	8	30.8	
3	3	11.5	
Localización del IAM			
Inferior	19	73.1	
Extensión a VD	5	26.3	
Anterior	7	26.9	
Uso de Inotrópico	9	34.6	

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Ningún paciente presentó eventos adversos secundarios al uso de dapagliflozina que justificaran la suspensión del tratamiento.

		Dapagliflozina	Strain basal %	Strain 3 meses	FEVI Basal	FEVI 3 meses
Dapagliflozina	Correlación de Pearson	1	,094	,149	,089	,025
	Sig. (bilateral)		,648	,476	,666	,905
	N	26	26	25	26	25

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 2. Correlaciones entre la Dapagliflozina el SGL y la FEVI

Cabe recalcar que todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban revascularización anatómica y funcional completa, además de contar todos con tratamiento médico óptimo antiisquémico.

Sin embargo, este estudio cuenta con limitaciones, la primera de ellas es el número de pacientes el cual no se pudo obtener debido a la contingencia covid-19. El número de pacientes relacionado con la mejoría de los parámetros de la función del ventrículo izquierdo es muy limitado, por lo que se necesitaría una n mayor para poder ver si presenta relación. Otra limitación es que no se pudo establecer el tratamiento hipoglucemiante exacto de los pacientes, la hemoglobina glucosilada al ingreso para valorar el control o descontrol glucémico y que incluso algunos pacientes no se conocían con dicho antecedente y se realizó el diagnóstico al ingreso.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que las características demográficas de nuestra población únicamente son similares en cuanto a la edad, ya que son diferentes en el género y en el porcentaje de los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, esto comparado con el DECLARE- TIMI 58 donde dicho antecedente se encontraba reportado hasta en un 32.9%, sin embargo en esta población no todos los pacientes contaban con tratamiento médico óptimo, a diferencia de nuestra población, donde todos nuestros pacientes contaban con betabloqueo, IECA o ARA II, estatina de alta potencia y doble antiagregación plaquetaria con ASA y clopidogrel<sup>34</sup>.

A partir de los resultados obtenidos podemos afirmar que existe correlación moderada a alta entre el uso de dapagliflozina y los parámetros de función del ventrículo izquierdo medidos, SGL y FEVI, sin embargo tenemos que tener en cuenta el remodelado ventricular, proceso estructural que inicia con la oclusión coronaria y la isquemia, y que involucra cambios en el tamaño, forma y función; donde existen factores involucrados como el estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis y la activación neurohormonal<sup>24</sup>.

Una vez restaurado el flujo coronario epicárdico e iniciado el manejo farmacológico inicia el remodelado inverso ventricular, donde se ha comprobado que la terapia farmacológica con betabloqueadores, IECAS, ARA II, ARNI, antagonistas de la aldosterona, resincronización cardíaca y dispositivos de asistencia ventricular realizan cambios en la biología del miocito cardíaco, la composición de la matriz extracelular y las propiedades del ventrículo izquierdo, ya que realizan cambios en la expresión génica que regulan diferentes dominios funcionales de la célula; estos incluyen el sarcómero, la señalización  $\beta$ -adrenérgica, el acoplamiento de excitación y contracción, el metabolismo y el citoesqueleto<sup>36</sup>.

Ya que una de las teorías que pudieran explicar esta correlación entre la dapagliflozina y la función ventricular izquierda en pacientes revascularizados que sufrieron infarto agudo al miocardio, es que los SGLT2 mejoran el remodelado ventricular por su mismo mecanismo de acción, aumentando la natriuresis, disminuyendo la precarga y disminuyendo la depleción de  $\text{Na}^+$ <sup>14</sup>.

Hasta la actualidad solo el DECLARE-TIMI 58 ha evaluado los eventos cardiovasculares mayores en pacientes tratados con dapagliflozina y antecedente de infarto previo, sin embargo este antecedente era en los últimos 2 años, y hasta la actualidad ningún estudio ha reportado los efectos de la dapagliflozina en la función ventricular en pacientes con infarto con elevación del segmento ST.

Asimismo es importante mencionar que durante el seguimiento ningún paciente presentó eventos adversos relacionados al uso de dapagliflozina que justificaran la suspensión del tratamiento.

## CONCLUSIONES

La función del ventrículo izquierdo en pacientes portadores de DM2 tratados con dapagliflozina posterior a un IAMCEST tuvo correlación moderada con el SGL mientras que se encontro una alta correlación con la FEVI, por lo que podemos interpretar que independientemente del remodelado inverso del ventrículo izquierdo, la dapagliflozina mediante su mecanismo de acción y sus efectos a nivel cardiovascular mostró una mejoría en la función ventricular medida por el strain global longitudinal y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo el tamaño de la muestra revela el insuficiente poder estadístico por las limitaciones del estudio. Se deben realizar estudios multicéntricos aleatorizados con un mayor número de pacientes para verificar este impacto y ademas continuar el seguimiento de este estudio y de los pacientes para evidenciar y obtener mayor información sobre los mecanismos que intervienen y lo que puede significar la mejoría de la función ventricular tras el tratamiento con la dapagliflozina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9(07):1–10
2. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes.* 2015;6(1):87–123.
3. Armstrong D. Advanced protocols in oxidative stress III. *Advanced Protocols in Oxidative Stress III.* 2014;1208:1–477.
4. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(3): 456–80.
5. Himanshu, D. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of diabetes and metabolic disorders,* (2020); 19(2), 1959–1966.
6. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S111-S124.
7. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S125-S150
8. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004;447: 510–8.
9. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–55.
10. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetes* 2019; 68:248–57
11. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93:231–44
12. Horie I, Abiru N, Hongo R, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;135:178–84.
13. Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28: 1867–76.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
15. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:70.
16. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens* 2017;35:2059–68.
17. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res* 2019;124:121–41.
18. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:298–302.
19. Zelniker, T. A., & Braunwald, E. (2020). Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(4), 422–434.
20. Smit, M., Coetzee, A. R., & Lochner, A. (2020). The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 34(9), 2501–2512.

21. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiol* 2006;98: 2–15H
22. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108:1772–8.
23. Borja I, Stefan J, Stefan A, Antunes M, Chiara B-D, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group, 2018. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177.
24. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:62-69.
25. Bostan, M. M., Stătescu, C., Anghel, L., Șerban, I. L., Cojocaru, E., & Sascău, R. (2020). Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers-The Key Link between Pathophysiology and Clinic. *Biomolecules*, 10(11), 1587.
26. Sutton, M.S.J.; Ferrari, V.A. Prevention of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation* 2000, 101, 2981–2988
27. Rezkalla, S.H.; Stankowski, R.V.; Hanna, J.; Kloner, R.A. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017, 10, 215–223
28. Neri, M.; Riezzo, I.; Pascale, N.; Pomara, C.; Turillazzi, E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediat. Inflamm.* 2017, 2017, 14.
29. Berezin, A.E.; Berezin, A.A. Adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction: Old and new biomarkers. *Dis. Markers* 2020, 2020, 21
30. Hendriks T, Hartman MHT, Vlaar PJJ, et al. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2017 Sep;33(9):1415-1423.
31. Tomoaia, R., Beyer, R. S., Simu, G., Serban, A. M., & Pop, D. (2019). Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction
32. Ola RK, Meena CB, Ramakrishnan S, Agarwal A, Bhargava S. Detection of Left Ventricular Remodeling in Acute ST Elevation Myocardial Infarction after Primary Percutaneous Coronary Intervention by Two Dimensional and Three Dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Echogr* 2018;28:39-44
33. Scheen A. J. (2020). Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(10), 556–577.
34. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenson, O., Kato, E. T., Cahn, A., et Al. DECLARE–TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357.
35. Furtado, R., Bonaca, M. P., Raz, I., Zelniker, T. A., Mosenson, O., Cahn, A., et Al. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*, 139(22), 2516–2527.
36. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 11;76(6):719-734.