

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TITULO DEL PROTOCOLO  
EFECTO DE DAPAGLIFLOZINA EN LA FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR  
IZQUIERDA DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN  
DEL SEGMENTO ST**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. RICARDO ARTURO ESQUIVEL SIFUENTES**

**TUTORES DE TESIS:  
DRA. DIANA ROMERO ZERTUCHE  
DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022**



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.

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES PARTICIPANTES:**

### **Investigador responsable:**

Dra. Diana Romero Zertuche

Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a servicio de Gabinetes y Ecocardiografía en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 99368652

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900

Correo electrónico: [dirzcardio@gmail.com](mailto:dirzcardio@gmail.com)

### **Investigadores asociados:**

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda.

Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Matrícula: 98379275.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Correo electrónico: [betuel\\_ivey@hotmail.com](mailto:betuel_ivey@hotmail.com)

Dra. Gabriela Rodríguez Guzmán

Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a servicio de Gabinetes y Ecocardiografía en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 10369455

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900 ext 22007

Correo electrónico: [sakag1986@hotmail.com](mailto:sakag1986@hotmail.com)

Dr. Ricardo Arturo Esquivel Sifuentes

Médico residente de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Matrícula: 98025675

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Correo electrónico: [ricardoarturoes@gmail.com](mailto:ricardoarturoes@gmail.com)

## **NÚMERO DE REGISTRO**

**R-2020-3604-037**

# INDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABREVIATURAS</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>I. RESUMEN</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>A. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>B. DISFUNCIÓN SISTÓLICA POST INFARTO Y SU PRONÓSTICO</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>C. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA</b> .....  | <b>8</b>  |
| 1. FEVI POR METODO TRIDIMENSIONAL (3D).....   | 8         |
| 2. INDICE DE TRABAJO MIOCÁRDICO NO INVASIVO .....   | 10        |
| 3. STRAIN GLOBAL LONGITUNDIAL POR SPECKLE TRACKING BIDIMENSIONAL .....  | 13        |
| <b>D. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y SUS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN SISTÓLICA: BASES FISIOLÓGICAS</b> ..... | <b>18</b> |
| 1. METABOLISMO DE ENERGÍA CARDIACA MEJORADO.....  | 18        |
| 2. PREVENCIÓN DE LESIONES POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN .....  | 19        |
| <b>E. INHIBIDORES DE SGLT2 Y SUS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN SISTÓLICA: EVIDENCIA CIENTÍFICA</b> .....                               | <b>19</b> |
| <b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>V. OBJETIVOS</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>A. OBJETIVO PRINCIPAL</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>B. OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>VI. HIPÓTESIS</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>VII. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>VARIABLES DE ESTUDIO</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> .....  | <b>32</b> |
| <b>IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....   | <b>39</b> |
| <b>X. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....   | <b>43</b> |
| <b>XIII. RESULTADOS</b> .....   | <b>44</b> |
| <b>XIV. DISCUSIÓN</b> .....   | <b>59</b> |
| <b>XV. LIMITACIONES</b> .....   | <b>62</b> |
| <b>XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | <b>63</b> |
| <b>XVII. ANEXOS</b> .....   | <b>68</b> |

# ABREVIATURAS

## I. RESUMEN

**Título:** Efecto de dapagliflozina en la función sistólica ventricular izquierda de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

**Nombre y adscripción del Investigador Responsable e investigadores asociados:**

Investigadores:

Dra. Diana Romero Zertuche Cardiólogo clínico. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a servicio de Gabinetes y Ecocardiografía en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplantes de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dra. Gabriela Rodríguez Guzmán. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a servicio de Gabinetes y Ecocardiografía en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS

Dr. Ricardo Arturo Esquivel Sifuentes. Médico residente de 3° año de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS

**Marco teórico:** Aunque la tasa de mortalidad aguda después del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) han disminuido constantemente en las últimas dos décadas debido a las estrategias de reperfusión, los sobrevivientes del IAMCEST corren el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). Existen muchos factores asociados al desarrollo de la insuficiencia cardíaca, sin embargo, la repercusión hemodinámica principal y mayormente evaluada como parte del pronóstico del paciente es la función sistólica. Ésta ha demostrado tener impacto en desenlaces tan relevantes como la mortalidad. Para la evaluación de la función sistólica ventricular izquierda, el strain longitudinal global (SLG) ha demostrado tener mejor representación y pronóstico que el método estándar de medición, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Existen fármacos que como parte del mecanismo de anti remodelado adverso (bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) y en cierto punto, uno de los componentes deletéreos a la función sistólica, ya forman parte del abanico de farmacoterapia sugerido por las guías de prácticas internacionales. Existen otros fármacos (beta bloqueadores) que en últimos meta-análisis, han fallado en demostrar beneficio clínico y/o hemodinámico en los pacientes post infartados, en su seguimiento a corto y largo plazo. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado beneficios cardiovasculares importantes. Varios estudios experimentales en modelos con animales han demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a infarto de miocardio, esta familia de medicamentos pudiera tener potenciales efectos benéficos en la función sistólica. No existe evidencia clínica contundente que haya demostrado aún el efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre la función sistólica en pacientes con infarto de miocardio.

**Objetivos:** Comparar el efecto de dapagliflozina sobre la función sistólica ventricular izquierda medida por ecocardiografía transtorácica en pacientes con infarto de miocardio posterior a 6 meses de tratamiento.

**Material y métodos:** Se estudiarán pacientes con infarto agudo de miocardio del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Estudio de un solo centro, cohorte observacional y prospectiva, siendo subestudio paralelo del ensayo clínico: “Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST”. Se incluirán 60 pacientes que sean participantes del anterior trabajo, que cumplan con los siguientes criterios: diagnóstico de infarto agudo de miocardio que hayan sido tratados de manera exitosa con intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPP) o trombólisis dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de síntomas y con criterios de éxito. Como parte del ensayo clínico antes mencionado los pacientes se aleatorizarán a dos brazos (dapagliflozina 10mg al día o placebo) el cual se administrará por 6 meses. Como parte de este estudio observacional prospectivo se analizará la función sistólica ventricular izquierda mediante ecocardiografía transtorácica por strain longitudinal global (SLG) por speckle tracking bidimensional.

**Recursos e infraestructura:** El estudio se llevará a cabo en instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social con recursos propios del Hospital de Cardiología; los estudios y el medicamento dapagliflozina forman parte de la atención de estos pacientes. Se participará en concursos de financiamiento del IMSS y de convocatorias del CONACYT para la adquisición de tabletas de placebo y resto de gastos.

**Experiencia del grupo:** Los autores del trabajo actual son expertos en las áreas de cardiología, insuficiencia cardíaca y ecocardiografía. Tienen amplia experiencia en metodología de la investigación y han sido autores de múltiples trabajos publicados. La experiencia en tales trabajos incluye ensayos clínicos controlados finalizados satisfactoriamente, ahora en proceso de publicación

**Tiempo para desarrollarse:** Julio 2021 a Diciembre 2022.

**Análisis estadístico:** Se realizará análisis descriptivo para identificar si hay valores perdidos o incongruentes. En caso de haberlos, se revisarán las hojas de captura para corregirlos. Posteriormente se hará análisis descriptivo para variables cuantitativas con media y desviación estándar; en caso de distribución no semejante a lo normal se usará mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre grupos (dapagliflozina vs placebo) se usará T de Student en caso de distribución normal, o U de Mann-Whitney en caso de distribución no semejante a lo normal. Para la comparación de variables cualitativas se usará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de valores esperados menores a 5). Para la prueba de hipótesis (que consiste en comparar el strain longitudinal global sistólico entre grupos) se usará T de Student. En caso de que la distribución del strain longitudinal global tenga distribución no semejante a lo normal se realizará transformación logarítmica. Se usará el principio de análisis por intención a tratar. En todos los casos se considerará estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ . Se usará el programa Stata SE, 14.0

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, función sistólica, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, dapagliflozina, strain longitudinal global, índice de trabajo miocárdico, FEVI 3D

# **EFFECTO DE DAPAGLIFLOZINA LA FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST**

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **A. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA**

Las enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, el infarto de miocardio (IM) y la insuficiencia cardíaca, representan una causa principal de morbilidad y mortalidad en la civilización occidental y se están convirtiendo rápidamente en una importante epidemia en países en desarrollo y subdesarrollados. (1) El número de personas que sobrevivieron a un síndrome coronario agudo ha aumentado en la última década, como consecuencia de terapias de reperfusión más efectivas, el desarrollo de una red de intervención de emergencia (incluso interinstitucional), menor tiempo de isquemia y el tiempo en el que el paciente logra pasar a sala de hemodinámica desde que es recibido en el servicio de urgencias en el cada vez más creciente número de hospitales equipados para realizar una intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) y una mejor comprensión de los síntomas de alarma de enfermedad coronaria entre las personas. (2) Todos estos elementos contribuyen a reducir la pérdida de tejido miocárdico viable en pacientes con infarto de miocardio. (3)

No todos los pacientes en el evento agudo post infarto desarrollan insuficiencia cardíaca; estudios han concluido que en al menos 15% de los pacientes con un volumen telesistólico (VTS) incrementado, los signos y síntomas de falla cardíaca serán transitorios, y en un 40% en los casos de un VTS dentro de rangos de normalidad. (4)

A pesar de la disminución en la tasa de mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) desde las últimas 2 décadas y de una reducción de aproximadamente el 50% del tamaño del infarto con estrategias modernas de revascularización en comparación con la ausencia de reperfusión, la insuficiencia cardíaca (IC) se desarrolla dentro de los 5 años posteriores al primer infarto de miocardio en el 8% de los hombres y el 18% de las mujeres entre 45 y 64 años de edad, con cohortes reportando una incidencia de hasta 29%. (5,3)

El curso clínico del IM reperfundido con éxito se puede dividir en tres fases fisiopatológicas. La primera: la implementación de la terapia de reperfusión mecánica y/o farmacológica limita la extensión del infarto primario y logra la recuperación aguda del miocardio. La segunda: el proceso de restauración del flujo coronario conlleva procesos nocivos que producen disfunción miocárdica transitoria, conocido como *aturdimiento*, y expansión tardía del infarto, denominada *lesión letal por reperfusión*. La tercera fase: ocurre en los meses posteriores al evento agudo, cuando tanto el miocardio infartado como el no infartado son vulnerables a cambios en la arquitectura ventricular, o *remodelación ventricular*. Este remodelado miocárdico abarca el adelgazamiento progresivo y expansión de la pared ventricular infartada que lleva a dilatación de la cavidad, a una transición de la geometría ventricular hacia la morfología esférica, y finalmente disminución de la fracción de eyección (FE). (6) Este remodelado ventricular adverso es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de IC post IM y con una incidencia entre el 48-52% de los pacientes después de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). (7,8). El remodelado post infarto es la base fisiopatológica de la IC isquémica.

## **B. DISFUNCIÓN SISTÓLICA POST INFARTO Y SU PRONÓSTICO**

La IC es una pandemia mundial en crecimiento con un aumento del 14% en la prevalencia desde 1990 hasta una cifra absoluta de 41 millones de pacientes en todo el mundo en 2010. Esta entidad es ya es una de las principales causas de hospitalización en pacientes de edad avanzada. Esto se traduce en una carga financiera creciente en el sistema de salud; costó \$39,2 mil millones solo en los EE. UU. en 2010. (9)

Los pacientes con infarto agudo de miocardio complicados con insuficiencia cardiaca conllevan un riesgo importante de mortalidad intrahospitalaria, así como eventos fatales y no fatales a su egreso. (10) Cerca del 50% de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan disfunción sistólica y cerca del 25% presentan clínica de insuficiencia cardíaca. La tasa de mortalidad puede variar entre 2 a 4 veces mayor en los pacientes que desarrollan falla cardiaca contra a aquellos que no progresan a ello. (11)

Desde hace más de 20 años y con análisis poblaciones recientes, se han identificado los factores pronósticos para desenlaces clínicos en pacientes que cursan con IAM. Entre esos factores, la función sistólica ventricular izquierda, se considera la variable con mayor fuerza pronóstica. La disfunción sistólica post IAM refleja la extensión de la necrosis en el miocardio, asociación con reinfaros, arritmias fatales y mortalidad por causa cardiovascular. (12)

Un estudio realizado en Corea del Sur, donde se tomó una base de datos de más de 12 mil pacientes post infartados, buscó identificar los principales factores determinantes para MACE (eventos cardiovasculares adversos mayores, por sus siglas en inglés) muerte, IAM no fatal y requerimiento de revascularización miocárdica, en el seguimiento a 1, 6 y 12 meses del egreso hospitalario. A los 12 meses, la tasa de MACE fue mayor en los pacientes con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% a su egreso, en comparación con aquellos con una FEVI superior (26.8% vs 11.4%,  $p < 0.001$ ). Esta diferencia fue atribuida a la mayor incidencia de muerte de causa cardiovascular (17.8% vs 3.5%,  $p < 0.001$ ). (12) En el estudio ARGAMI-2 se mostró que en el grupo con FEVI <40% tenía una mortalidad a 6 meses mayor (13.9% vs 2.6%,  $p < 0.001$ ). (13) El European Cooperative Study Group evidenció una tasa de mortalidad de 8.2% en pacientes con una FEVI <40% vs un 1.8% en aquellos con una FEVI  $\geq 40\%$ . (14) Las causas del mayor deterioro y muerte en este grupo de pacientes son principalmente las arritmias fatales y el fallo de bomba secundario al remodelado ventricular. (12)

## **C. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA POR ECOCARDIOGRAFÍA**

El ecocardiograma transtorácico (ECOTT) representa la herramienta más accesible en centros especializados y no especializados en la atención de patología cardiovascular para la medición de la función sistólica. Métodos como el strain longitudinal global (SLG) por speckle tracking, la FEVI y un nuevo índice de desempeño miocárdico, el índice de trabajo miocárdico (ITM), representan algunos de los métodos más estudiados y con mayor interés de momento, para la evaluación de la función sistólica ventricular izquierda.

### **1. FEVI POR METODO TRIDIMENSIONAL (3D)**

A pesar de todos los métodos conocidos para evaluar la función sistólica, la FEVI continúa siendo el pilar para clasificar la enfermedad y con ello definir la estrategia de tratamiento a emplear. Por ello, una evaluación precisa, factible y reproducible, sigue siendo un objetivo pilar en la imagenología cardiovascular. (15)

Desde finales del siglo pasado e inicios del actual, es bien conocida la relación y el factor pronóstico que confiere la FEVI a los desenlaces clínicos de peso en cardiología: eventos cardiovasculares mayores adversos y principalmente, mortalidad. El estudio CORE demostró que la FEVI (si bien calculada mediante ventriculografía con contraste de radionúclidos) demostró ser mejor predictora de mortalidad a 6 meses en pacientes post infartados, cuando se les comparó en el análisis multivariado

con el VTS medido por el mismo método y el tamaño del infarto medido por gammagrafía con técnica de tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT, por sus siglas en inglés) gatillada con tecnecio 99 SESTAMIBI. (16)

La FEVI obtenida mediante ecocardiografía bidimensional (2D) presenta algunas limitantes en cuanto a su método de obtención, principalmente el trazado del borde endocárdico y sobre todo el suponer que la geometría ventricular izquierda será completamente evaluada en 2 proyecciones ecocardiográficas. (17) Este método se asocia a un alto porcentaje de variabilidad inter-observador; hasta del 10% y poca comparación con el estándar de oro que es la resonancia magnética nuclear cardiovascular (RMNC). (18,19)

En un subestudio del ensayo STICH, Pellika y colaboradores llegaron a la conclusión que cuando se compararon métodos de medición de FEVI (ecocardiografía 2 y SPECT) con la RMNC, en al menos la mitad de los paciente existió una variabilidad del resultado mayor del 5% (considerada significativa) (15), por lo que no le confiere a ni uno de estos 2 métodos la precisión requerida para la evaluación de una variable que continúa teniendo un peso específico por sí misma dentro de las patologías cardiovasculares.

Dorosz y colaboradores, en una revisión sistemática y metaanálisis confirmaron el hecho que la técnica 3D confiere mayor representatividad que la bidimensional (mediciones en tercera dimensión infraestimadas en menos de la mitad que aquellos en 2D con una diferencia estadísticamente significativa), y que los datos obtenidos tuvieron mejor correlación con los valores obtenidos mediante RMNC. (20) En una revisión posterior, en la que se incluyeron más técnicas ecocardiográficas y se le compraron con mediciones en resonancia magnética, la FEVI 3D se comportó como la técnica ultrasonográfica más precisa. Algunos de los trabajos analizados mostraron una correlación una adecuada correlación ( $r = 0.91$ ). (21,22) Otro ensayo reportó una alta correlación y una baja diferencia (no significativa) entre ambas mediciones ( $-0.5 \pm 2.5\%$ ;  $p=0.3$ , todos los subgrupos analizados con una  $r < 1$ ). (23,22)

Parodi et al. definieron, en el contexto de pacientes cursando con un IAM y sometidos a reperfusión mecánica exitosa, un incremento de la FEVI  $\geq 10\%$  a los 6 meses, como recuperación de la función sistólica post infarto. Este punto de cohorte se apoyó en desenlaces clínicos a 5 años, observando una menor tasa de muertes comparándose con aquellos en los que no hubo una recuperación de la FEVI (8% vs. 18%, respectivamente,  $p=0.024$ ). (24)

En la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE, por sus siglas en inglés) para la cuantificación de cavidades (25) establece que, la medición de volúmenes y FEVI debe ser medida de manera rutinaria por método tridimensional si se cuenta con la expertis, la tecnología y la ventana adecuada, incluso estableciendo valores de referencia de normalidad para este método.

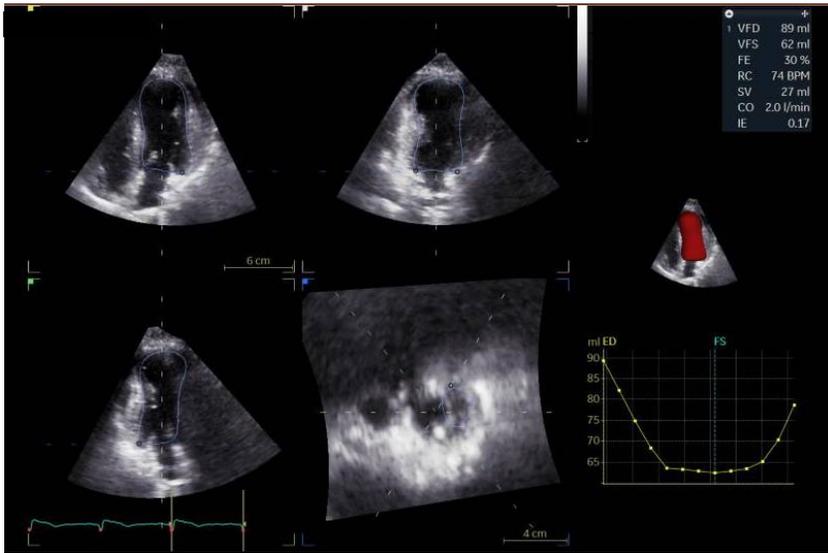


Figura 1. Representación de la medición de FEVI y volúmenes en 3D a través de un equipo de ecocardiografía E95 de General Electric.

## 2. INDICE DE TRABAJO MIOCÁRDICO NO INVASIVO

El trabajo miocárdico (TM) no es un concepto nuevo, siendo publicado por primera vez en 1979, siendo un concepto obtenido mediante mediciones invasivas de presiones del VI (26). El área de la curva presión/volumen del ventrículo izquierdo (VI) obtenida por medición invasiva refleja el volumen sistólico así como el consumo de O<sub>2</sub>. Esto se basa en el fundamento en el que el trabajo del VI incluye la energía requerida para desplazar cierta cantidad de sangre en contra de una resistencia (presión arterial) y la energía cinética producida por la aceleración de este volumen de sangre. Desde el estudio original se demostró que el TM toma a consideración una relación dinámica entre la contracción miocárdica y la presión intracavitaria. Sin embargo, la medición invasiva está fuera de la posibilidad clínica diaria. El ITM es un método ecocardiográfico introducido en el año 2012 por Russell y colaboradores (27) para valorar la función y desempeño miocárdico a través de 2 variables: trabajo constructivo y trabajo desperdiciado. Ellos encontraron una excelente correlación ( $r=0.96$ ) en un experimento en perros entre las curvas obtenidas de manera invasiva frente a la relación de aquellas obtenidas de manera no invasiva (ecocardiográficamente) entre la estimación de la presión del VI (con la presión sistólica del paciente) y la deformación longitudinal regional medida por speckle tracking. (27) En estudios

subsecuentes por el mismo grupo de trabajo, se encontró una fuerte correlación con el consumo miocárdico de O<sub>2</sub> así como la captación regional de glucosa comparado con la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). (26) De manera general, este índice deriva de la integración de valores obtenidos de la deformación miocárdica por SLG y post carga mediante bucles de presión-deformación. (28)

Se pueden obtener principalmente 4 parámetros que derivan del bucle de presión/deformación: 1) el índice de trabajo miocárdico (ITM, mmHg%): trabajo total del VI calculado desde el cierre hasta la apertura de la válvula mitral; 2) trabajo miocárdico global constructivo (TMGC, mmHg%): trabajo realizado por el VI que contribuye a la eyección (sístole), es decir, el acortamiento de las fibras en sístole más el alargamiento de las fibras durante la relajación isovolumétrica (RIV); 3) trabajo miocárdico global desperdiciado (TMGD, mmHg%): trabajo del VI que no contribuye a la eyección es decir, alargamiento de las fibras (más de acortamiento) durante la sístole más el acortamiento de las fibras durante la RIV; y 4) eficiencia global del trabajo miocárdico (EGTM, expresado en porcentaje): la proporción entre el trabajo constructivo y el trabajo desperdiciado, la cual resulta en un estimado del desempeño mecánico y la utilización de energía del VI que considera las condiciones de carga (en condiciones normales debe acercarse al 100%). Con esto, se pueden cuantificar y representar las fases de consumo energético durante el ciclo cardíaco. Esta medida requiere de la inserción de las cifras de presión arterial como elemento básico de la post carga. (28,29)

El estudio NORRE (Normal Reference Range for Echocardiography) de la European Association of Cardiovascular Imaging publicó los datos de 226 voluntarios sanos, los cuales ayudaron a establecer los valores de referencia de normalidad para los trabajos miocárdicos. Las limitaciones de esta base de datos son: el tamaño de la muestra, la etnicidad y el que aún no esté avalado con ajuste según el índice de masa corporal. (30) En la siguiente tabla se presentan los valores obtenidos en el estudio NORRE.

| <b>Valores de referencia normales para hombres y mujeres del estudio NORRE de la European Association of Cardiovascular Imaging</b> |                          |                           |                            |
|---|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Variable de TM</b>   | <b>Total<br/>(n=226)</b> | <b>Hombres<br/>(n=85)</b> | <b>Mujeres<br/>(n=141)</b> |
| <b>ITM (mmHg%)</b>  | 1,896 +/- 308            | 1849 +/- 295              | 1924 +/- 313               |
| <b>TMGC (mmHg%)</b>   | 2232 +/- 331             | 2228 +/- 295              | 2234 +/- 352               |
| <b>TMGD (mmHg%)</b>   | 78.5 (53-122.2)          | 94 (61.5-130.5)           | 74 (49.5-111)              |
| <b>EGTM (%)</b>   | 96 (94-97)               | 95 (94-97)                | 96 (94-97)                 |

Tabla 1. Nota. Esta tabla ha sido adaptada de "The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice" por Roemer S, et al., 2021, Journal of the American Society of Echocardiography. Copyright 2021. (26)

Mahdiui y colaboradores encontraron que en pacientes post infartados, la eficiencia del trabajo miocárdico se encontraba significativamente disminuida en pacientes clínicamente con IC en comparación con un grupo control de pacientes sanos (93% contra un 69%, respectivamente;  $p < 0.001$ ) (31,28) En el año 2015, Boe y colaboradores encontró que en pacientes cursando con un infarto agudo de miocardio sin elevación persistente del segmento ST (IAMSEST), una alteración de los valores del ITM regional (aunque con punto de corte arbitrario) resultó ser mejor para la detección de una oclusión coronaria aguda cuando se le comparó con SLG y FEVI ( $p < 0.05$ ) con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 82%. (32,28) Años más tarde, Edwards y colaboradores estudiaron a pacientes con síndrome coronario crónico y FEVI  $\geq 55\%$ , encontrando que el ITM era un predictor más potente de enfermedad arterial coronaria significativa de múltiples vasos (confirmado mediante coronariografía) comparado con el SLG (AUC 0.786 vs 0.693) con un punto de corte 1810 mmHg% para una sensibilidad del 92%. (33,28) Por último, en un estudio publicado en 2021 se encontró que en pacientes que diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST exitosamente reperfundidos por ICPP, en los que por ecocardiografía basal se midió una FEVI  $\leq 40\%$ , valores más altos de ITM representaron mayor probabilidad de recuperación de FEVI en el seguimiento a 6 meses (OR 1.32 por 250 mmHg%,  $p = 0.038$ ). Igualmente se encontró que aquellos pacientes con un valor de ITM menor de 750 mmHg%, se tuvo una asociación independiente para mortalidad por cualquier causa (HR 3.85,  $p < 0.001$ ), incluso aparentemente con mejor fuerza predictora que la FEVI y el SLG. (34)

En un análisis retrospectivo de pacientes cursando con IAMCEST tratados exitosamente mediante ICPP publicado en el primer trimestre del 2021, Lustosa et al. encontraron que, en el seguimiento de 80 meses, aquellos pacientes a los que se les realizó el ECOTT inicial dentro de las primeras 48 horas del evento índice y en los que se encontró un valor de eficiencia global del trabajo miocárdico  $< 86\%$ , se mostró una incidencia acumulada mayor de mortalidad por cualquier causa y (17.5% vs 4.7%; log-rank  $p < 0.001$ ) comparados con aquellos con un valor de cohorte  $> 86\%$ . Cabe señalar, que parte fundamental en los desenlaces de estos pacientes fue que se dio suficiente peso al inicio temprano de la terapia médica óptima estandarizada en las guías de práctica clínica internacionales. (29)

En términos generales, es menos dependiente de cargas/presiones que la FEVI y el SLG. (35) Sin embargo, algunos de los principales inconvenientes de este método de evaluación de desempeño y función sistólica son primero, que es dependiente de la exactitud con la que se procesa el SLG (ya que es derivado del análisis de la deformación miocárdica); segundo, el requerimiento del software que de momento solo es compatible con una casa comercial; tercero, si bien resulta un parámetro prometedor a futuro, requiere mayor validación antes de establecer conclusiones complejas para definir principalmente, pronóstico y terapéutica para el paciente; y cuarto, que el TM no toma en consideración

el estrés parietal, grosor parietal ni la curvatura de la pared, parámetros que se relacionan con la ley de Laplace y no exclusivamente la presión intracavitaria. En este último punto, escenarios como pacientes con comorbilidades asociadas como miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica con remodelado estructural, debieran requerir un análisis adicional, por ejemplo, la ecocardiografía en 3D, para acoplar a la fórmula el grosor parietal, la geometría ventricular y el radio de la cavidad. De igual manera, pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica obstructiva, no se puede emplear la presión arterial periférica como subrogado de presión intraventricular, por lo que debieran ser excluidos de este análisis. (26)

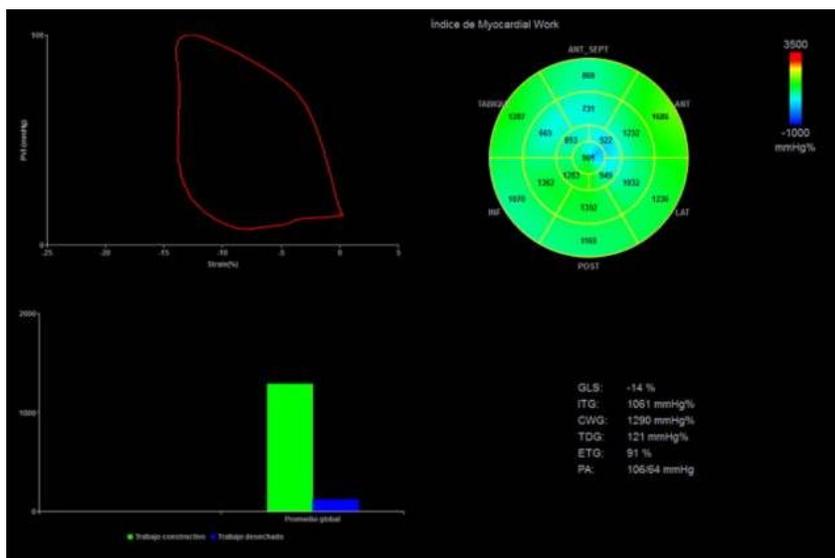


Figura 2. Representación del SLG, bull-eye de 17 segmentos y la curva de presión volumen para obtención de trabajos miocárdicos. Imágenes obtenidas en un equipo de ecocardiografía E95 de General Electric.

### 3. STRAIN GLOBAL LONGITUNDIAL POR SPECKLE TRACKING BIDIMENSIONAL

El strain representa la deformación del miocardio durante el ciclo cardíaco en los ejes radial, longitudinal y circunferencial. Los vectores analizados son secundarios a la mecánica contráctil de las miofibras subendocárdicas y epicárdicas de orientación oblicua y contrarias unas de las otras que generan un movimiento ventricular global de torsión-rotación, siendo sentido horario en la base y antihoraria en el ápex. El strain *per se* es un índice de cambio en longitud entre 2 puntos (basal y post deformación) medido en porcentaje y en valores positivos o negativos dependiendo si el desplazamiento se acerca o aleja de la referencia; la velocidad a la que este ocurre se le conoce como strain rate. [61] En la sístole, el ventrículo sufre un acortamiento circunferencial y longitudinal (valores de strain negativos) y engrosamiento en el plano radial (valores positivos). Se ha observado que más allá de valores

regionales, el SLG, siendo el promedio de la movilidad en los múltiples segmentos, funciona como marcador de función sistólica global. (17)

Dentro de los mejores métodos de imagen con los que se cuenta para la medición de estos parámetros, se encuentra la RMNC y la ecocardiografía. Esta última ofrece distintas herramientas para evaluar el strain: el Doppler tisular (siendo el primer de haber sido empleado, pero su pobre reproducibilidad por su alta dependencia de angulación lo orilló al desuso) y la técnica actualmente empleada, el speckle tracking 2D (traducido al español como rastreo moteado). Para fines de este texto, se hablará del strain medido mediante este último método de adquisición. (17)

De igual manera en el seguimiento de pacientes post IAM, un SLG <15% predice de manera independiente una masa infartada de más de 30 g, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93%. (36,17).

Ersbøll et al. encontraron que en pacientes post infartados con FEVI normal o ligeramente disminuida, aquellos con un SLG >-14% cursaban con un riesgo mayor del desenlace combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR: 3.21; 95% IC: 1.82 a 5.67;  $p < 0.001$ ) (37)

Lee y colaboradores [46] publicaron los resultados de un estudio en el que buscaban evaluar el SLG como predictor de IC intrahospitalaria y a posterior a su egreso. Tomaron como población de estudio pacientes con IAMCEST en cara anterior reperfundidos de manera exitosa mediante ICPP a la arteria coronaria descendente anterior (definido como flujo final TIMI 3 con lesión residual con diámetro <30%). Fueron excluidos aquellos con antecedente de IC sintomática, cardiopatía isquémica, muerte durante su estancia intrahospitalaria, flujo final menor a TIMI 3 al finalizar el cateterismo cardíaco o pacientes con antecedente de valvulopatía al menos de grado moderado. Se le realizó ECOTT dentro de las primeras 48 horas posterior a la ICP y se les dio seguimiento, con una media en el estudio de 31.6 meses. (5,38)

En el análisis multivariado, el SLG resultó como mejor predictor de insuficiencia cardíaca intrahospitalaria (OR, 1.853; 95% IC, 1.207–2.846;  $p=0.005$ ) en comparación con el strain longitudinal de la arteria descendente anterior, FEVI, índice de movilidad parietal, VTS del VI, número de vasos enfermos, antecedente de tabaquismo, strain global circunferencial y presión sistólica del ventrículo derecho. El mejor punto de corte para el SLG como factor predictor, con una especificidad del 76.5% y una sensibilidad del 69.2%, fue de -10.9%. (5)

Algunos autores han definido un incremento relativo de  $\geq 10\%$  1 año del SLG, como una recuperación de la función sistólica del VI. Incluso, se han propuesto la definición de mejoradores tempranos (antes de los 3 meses) y mejoradores tardíos (después de los 3 meses). Este punto de cohorte de incremento del SLG se estableció como arbitrario y no se comparó con desenlaces crudos, así como tampoco encontró correlación con una delta significativa de la FEVI ( $\geq 10\%$ , otro parámetro evaluado y ampliamente estudiado para resultados clínicos). (24)

La mayor limitación del SLG es la dependencia de las condiciones de carga, haciendo complicada la distinción de una reducción de sus valores como consecuencia de una contractilidad disminuida del VI o una poscarga incrementada. Como todo método diagnóstico, es susceptible de errores, principalmente en la adquisición de imágenes por parte del operador. Se debe tener principal atención en la eliminación de fenómenos acústicos como la reverberación y sombra acústica, tener una adecuada posición de la sonda y un óptimo ajuste en los cuadros por segundo (FPS, por sus siglas en inglés) entre 40 y 80 (La taquicardia y los FPS bajos puedes llevar a la infraestimación de la deformación). (18)

El SLG ha demostrado ser más reproducible y útil clínicamente que el strain circunferencial y el strain radial. (10,18)

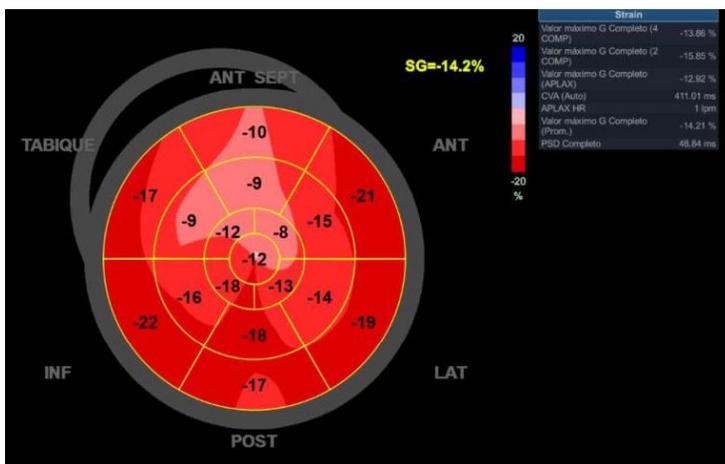


Figura 3. Representación del SLG y bull-eye y los 17 segmentos evaluados del ventrículo izquierdo. Imagen obtenida en un equipo de ecocardiografía E95 de General Electric.

## **a) SLG COMPARADO CON OTROS MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE FUNCIÓN SISTÓLICA**

La precisión (o fiabilidad), referida como la medida reproducibilidad cuando el estudio es realizado bajo condiciones idénticas, se ha demostrado ser mayor cuando se evalúa la función sistólica mediante SGL comparado con FEVI, otorgándole mayor ventaja incluso en la clasificación inicial de la enfermedad y un método más confiable durante el seguimiento del paciente. [61] El SLG ha demostrado ser menos dependiente de las condiciones de carga y post carga (aunque aún dependiente), a diferencia de la FEVI. (38). Un estudio publicado en el año 2019 demostró que el SLG es un método de evaluación sistólica más reproducible cuando fue comparado con la toma de FEVI en 2D por método de Simpson, a pesar del grado de entrenamiento en ecocardiografía. (18)

En un metaanálisis comparativo entre la FEVI calculada por método de Simpson 2D y el SLG 2D como parámetros de función sistólica con desenlaces clínicos, se encontró mayor repercusión pronóstica del SLG comparado con la FEVI, siendo cardiopatía isquémica incluso en el contexto agudo, el principal escenario disfunción sistólica. Se logró demostrar que el cambio de 1 desviación estándar (DS) en el SLG era mucho mejor predictor de mortalidad por cualquier causa, comparado con el mismo delta en DS con respecto a la FEVI. En el análisis multivariado ajustado a variables como edad, género, morbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia) así como la patología cardiovascular de base (cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular u otras entidades), el SLG tuvo una asociación independiente con mortalidad por cualquier causa (95% IC 1.13 a 2.33;  $p=0.009$ ) con intervalos de seguimiento de 13 a 26 meses en los ensayos analizados. (39)

Existe el escenario en el que, una vez que los pacientes cursan con el evento agudo, con la terapéutica empleada, se puede lograr una mejoría de la función sistólica medida por FEVI. Tal es la importancia de esta entidad, que se publicó recientemente en marzo del 2021, una definición y clasificación universal de la insuficiencia cardíaca, adoptando un nuevo rubro definido como IC de FEVI mejorada (FEVI basal  $\leq 40\%$ , un incremento de  $\geq 10$  puntos porcentuales logrando una FEVI  $>40\%$  en una segunda determinación) que denota mejoría en este parámetro ecocardiográfico, pero con riesgo de volver a deteriorarse según la evolución de la enfermedad o la terapéutica empleada. (40) Un estudio sugirió que en aquellos pacientes con FEVI mejorada, una SLG que se mantiene anormal, identifica al grupo de pacientes que tienen más probabilidad de deterioro de la FEVI, así como aquellos que pudieran mantenerse estables en valores de FEVI. (41)

En un estudio publicado en el año 2017 por Baron et al., se realizó un análisis de algunos parámetros de función sistólica (FEVI y SLG) en pacientes post infartados. En este estudio se incluyeron pacientes cursando con IAMCEST, así como pacientes cursando con infarto agudo de miocardio sin elevación persistente del segmento ST (IAMSEST). La gran mayoría (89.5%) fue intervenido vía percutánea (ICP), aunque el tiempo de inicio de síntomas a su intervención fue menor en el grupo de IAMCEST. Se excluyeron aquellos pacientes que murieron antes de los 5 días o aquellos con antecedentes cardiovasculares y no se menciona de diferencias significativas en las características de la población basal ni en el tratamiento farmacológico a los cuales fueron sometidos (fármacos considerados: ácido acetilsalicílico, inhibidores de P2Y<sub>12</sub>, estatinas, IECA/ARAI, beta bloqueadores y diuréticos) (42)

Este grupo evaluó parámetros ecocardiográficos basales y al año. Encontraron que aquellos con disfunción sistólica basal, a los 12 meses la FEVI había incrementado un 8.1% (IC 5.3–10.8) con un 18.2% de incremento relativo; mientras que el SLG había mejorado un 2.9% (IC -3.7% a -2.2%) con también un incremento relativo del 18.2%. (42)

EL SLG incrementó de manera significativa en pacientes sometidos con ICP a la arteria descendente anterior en contra de aquellos que se sometieron a ICP de otras arterias coronarias (-2.5% [CI -3.2 a -1.8] vs. -1.6% [CI -2.1 a -1.1]; p= 0.032), sin aparente diferencia con el tipo de infarto en su presentación. (42)

En un estudio observacional de Joyce E et al., se encontró que en la etapa aguda del IAM, aquellos pacientes con una FEVI <47% y un SLG >-15% experimentaron un incremento significativo del volumen telediastólico (VTD) al seguimiento de 3 y 6 meses y con ello significando en una dilatación patológica del VI (remodelado). (43) En una población y análisis similar, Antoni ML et al., encontraron que un punto de cohorte para SLG peor de -15.1% se asoció a 5 veces mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y a 2 veces mayor riesgo de reinfarto, revascularización y hospitalización por insuficiencia cardíaca. (44)

El SLG se apunta como el parámetro más amplio para valoración y seguimiento de la función sistólica, incluso en la identificación de su estadio subclínico. (39,18) En la misma la guía de actuar clínica de la ASE previamente mencionada, comentan ya que la medición del SLG puede (en algunos casos debe) ser evaluada ya que ofrece más datos pronósticos en comparación con la FEVI (25)

## **D. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y SUS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN SISTÓLICA: BASES FISIOLÓGICAS**

Existen algunas teorías que proponen una explicación a los efectos cardioprotectores de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), sin embargo, ninguno el mecanismo exacto aún no se establece con certeza, sobre todo considerando que los receptores de SGLT2 no se hallan en el corazón. Entre esos mecanismos que se han encontrado interactúan para ofrecer el beneficio a nivel cardiovascular destacan: 1) disminución de la presión arterial y del peso corporal; 2) incremento de la diuresis/natriuresis; 3) disminución de la rigidez arteriolar; 4) mejorar el metabolismo de la energía cardíaca al incrementar la producción energética derivada de la glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos; 5) prevención de la inflamación; 6) mejorar el control de la glucosa; 7) inhibir el sistema nervioso simpático; 8) prevenir la remodelación cardíaca adversa; 9) prevención de lesiones por isquemia/reperfusión; 10) inhibir el intercambiador cardíaco tipo 1 (NHE-1); 11) inhibición de SGLT1; 12) reducir la hiperuricemia; 13) aumento de la autofagia y la degradación lisosómica; 14) disminución de la masa grasa epicárdica; 15) aumento de los niveles de eritropoyetina (EPO); 16) aumento de las células progenitoras provasculares circulantes; y 17) disminución del estrés oxidativo e incremento de la fosforilación oxidativa. (45)

Los inhibidores de SGLT2 incrementan los niveles séricos de B-hidroxibutirato. En el contexto de la IC, El incremento de los cuerpos cetónicos circulantes es potencialmente beneficioso en el miocardio en falla, ya que estos son más eficientes energéticamente que los ácidos grasos. (46)

### **1. METABOLISMO DE ENERGÍA CARDIACA MEJORADO.**

A medida que progresa la insuficiencia cardíaca, se produce una disminución continua en el metabolismo oxidativo mitocondrial, y el corazón se vuelve más dependiente de la glucólisis como fuente de energía. Metabólicamente incrementa la oxidación de ácidos grasos y disminuye la oxidación de glucosa, siendo el balance final un incremento del oxígeno reactivo en el miocardio. (46) El desacoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa en el corazón que falla también conduce a una mayor producción de protones que conduce a una disminución de la eficiencia cardíaca (trabajo cardíaco / consumo de O<sub>2</sub>). Esta disminución en la eficiencia cardíaca no se limita a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, sino que también ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada con hipertrofia ventricular izquierda (VI) que también tienen una reducción eficiencia mecánica del VI. Se ha propuesto que los efectos beneficiosos

de los inhibidores de SGLT2 en la insuficiencia cardíaca pueden ocurrir al mejorar la energía cardíaca y mejorar la eficiencia cardíaca. (47)

Los inhibidores de SGLT2 aumentan los niveles de cetonas circulantes, secundarios a la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, que luego son utilizados por el hígado para la cetogénesis. Los niveles circulantes de cetonas pueden aumentar después del tratamiento con inhibidores de SGLT2 incluso en ausencia de diabetes. El incremento de los cuerpos cetónicos circulantes es potencialmente beneficioso en el miocardio en falla, ya que estos son más eficientes energéticamente que los ácidos grasos. (46) Sin embargo, se ha demostrado que las cetonas no son una fuente más eficiente de combustible para el corazón, sino que son una fuente adicional de combustible para el corazón que falla. El corazón que falla tiene "falta de energía", debido principalmente a una disminución en el metabolismo oxidativo mitocondrial. En ratones diabéticos cardiomiopáticos, los aumentos inducidos por empagliflozina en la oxidación de cetonas cardíacas proporcionan una fuente adicional de combustible para el corazón, que se asocia con una mejora en el rendimiento cardíaco. (47)

## **2. PREVENCIÓN DE LESIONES POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN**

La lesión por isquemia/reperfusión puede promover la muerte de células cardiomiocíticas y la IC. Se ha demostrado que la inhibición de SGLT2 tiene un efecto cardioprotector contra la lesión por isquemia/reperfusión tanto en ratas diabéticas como no diabéticas. (48) Este efecto beneficioso de la inhibición de SGLT2 sobre la lesión por isquemia/reperfusión se asocia con una disminución en la actividad de calmodulina quinasa II, lo que resulta en un flujo mejorado de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico y una mayor contractilidad, con ello, pudiendo mejorar parámetros de función sistólica. Este efecto ocurre en humanos no se ha demostrado en ensayos clínicos. (49)

## **E. INHIBIDORES DE SGLT2 Y SUS EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN SISTÓLICA: EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Un estudio realizado en modelos murinos no diabéticos demostró que dosis bajas de Empagliflozina mejoró la contractilidad y la función sistólica en la fase temprana del infarto agudo de miocardio (tratamiento iniciado a las 24 horas del evento índice, excluyendo animales con FEVI <35%, con mediciones de función sistólica al séptimo día ulterior), sin observarse incrementos en presión arterial, marcadores de fibrosis o necroptosis. El estudio se realizó con mediciones tanto hemodinámicas,

ecocardiográficas y moleculares con inmunoanálisis en la zona peri-infarto (expresión de transportadores cardiacos NHE1, NBC, NCX, and SERCA2a) fundamentales en el mecanismo de contractilidad a nivel celular. (50)

Previamente en otro modelo molecular, se había descubierto que este inhibidor de SGLT2 confería un bloqueo del receptor NHE-1, disminuyendo los niveles de sodio y calcio en el citosol con incremento de la concentración de calcio mitocondrial (51). En el estudio realizado en ratones, se confirmó una disminución *in vivo* en la expresión de NHE-1 (2 veces,  $p < 0.05$ ). (50)

Se observó en el grupo control la disminución de la expresión de SERCA2a (calcio-ATPasa 2-A del retículo sarcoplásmico, principal enzima encargada de la homeostasis intracelular del miocito), en el tejido peri-infarto, y este decremento fue estadísticamente menor en el grupo intervenido con empagliflozina (1.4 veces,  $p < 0.05$ ). Esto resulta relevante ya que, en el IAM, se observa una infra regulación de esta enzima y en la cascada de evento, conlleva una disminución en la contractilidad y un enlentecimiento en la relajación del miocardio. De igual manera el incremento en la expresión de SERCA2a se acompañó de una regulación a la baja de la proteína metaloproteínasa-9 1.6 veces con una  $p < 0.001$ , debido a la infra regulación del transportador NHE1 y con ello atenuando sus efectos proteolíticos que resultaron en la prevención en la disfunción contráctil al prevenir una disminución en las corrientes calcio y SERCA2a a nivel celular. (50)

Los resultados finales con respecto a las mediciones ecocardiográficas fueron las siguientes: con una FEVI y SLG sin diferencias estadísticas entre grupos en el análisis basal, se observó que la Empagliflozina logró una mejoría en valores absolutos del SLG ( $20.99 \pm 3.21\%$  vs  $-16.64 \pm 1.61\%$ ;  $p < 0.05$ ) comparado con el vehículo. La FEVI tuvo incremento no significativo en el grupo intervenido. (50)

El infarto de miocardio, los macrófagos infiltrados tienen funciones fundamentales en la remodelación cardíaca y la transición retardada del fenotipo de macrófagos M1 hacia M2 se considera uno de los principales factores para la remodelación ventricular adversa. Con respecto al fármaco de interés en el presente trabajo, la dapagliflozina, Tsung-Ming Lee y colaboradores Investigaron si este fármaco podía tener efecto en la atenuación la fibrosis cardíaca a través del fenotipo regulador de los macrófagos mediante una vía reactiva dependiente de especies de oxígeno y nitrógeno (RONS)/STAT3 en ratas postinfarto. Las ratas Wistar macho normoglucémicas se sometieron a ligadura coronaria y luego se aleatorizaron a solución salina, dapagliflozina (un inhibidor específico de SGLT2), florina (un inhibidor inespecífico de SGLT1/2), dapagliflozina + S3I-201 (un inhibidor de STAT3) o florina + S3-201 por 4 semanas. Hubo tamaños de infarto similares entre los grupos de infarto en las etapas aguda y crónica

del IM. En el día 3 después post evento, el post-infarto se asoció con mayores niveles de superóxido y nitrotirosina, que pueden inhibirse mediante la administración de dapagliflozina o florizina. Los inhibidores de SGLT2 aumentaron significativamente la actividad de STAT3, la translocación nuclear de STAT3, los niveles de IL-10 en el miocardio y el porcentaje de infiltración de macrófagos M2. Al día 28, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con infiltración atenuada de miofibroblastos y fibrosis cardíaca. Aunque la florizina disminuyó la infiltración de miofibroblastos, el efecto de la dapagliflozina en la infiltración atenuada de miofibroblastos fue significativamente mayor que la florizina. Los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la fibrosis cardíaca se anularon al agregar S3I-201. Además, los efectos de la dapagliflozina sobre la actividad de STAT3 y los niveles de IL-10 en el miocardio se pueden revertir con 3-morfolinosidnonimina, un generador de peroxinitrito. En conjunto, estas observaciones proporcionan un nuevo mecanismo de polarización M2 mediada por inhibidores de SGLT2 a través de una vía mediada por STAT3 dependiente de RONS y los inhibidores selectivos de SGLT2 son más eficaces para atenuar la infiltración de miofibroblastos durante la remodelación postinfarto. (52)

En cuanto a los desenlaces clínicos, existe evidencia suficiente que soporta su beneficio. En un ensayo clínico reciente, demostró que su uso redujo la incidencia del constructo de deterioro de la insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca de FEVI reducida con o sin diabetes mellitus, cuando se le comparó con placebo. (53)

En otro ensayo clínico unicéntrico realizado en pacientes con diagnóstico de IC secundario a cardiomiopatía diabética en los que se midió función sistólica basal y a los 6 meses, se encontró una mejoría significativa en el SGL de  $15.4 \pm 3.4\%$  a  $16.8 \pm 4.0\%$  ( $p < 0.001$ ), siendo incluso más evidente en paciente con IC de FEVI preservada. Durante este estudio el coeficiente de correlación interclase de reproducibilidad inter-observador fue de 0.954 (95% IC: 0.888–0.982) e intra-observador de 0.986 (95% IC: 0.965–0.994). (54)

En el estudio DAPA-HF publicado en el año 2019, en el cual se incluyeron pacientes con IC de FEVI reducida, en clase funcional  $>II$  de la New York Heart Association (NYHA) con presencia de dispositivos de terapia y fármacos estandarizados en guías de práctica clínica, a recibir terapia adicional con dapagliflozina a dosis de 10 mg al día comparado con placebo, se observó como significativamente la intervención con este SGLT2 mejoró los desenlaces primarios y secundarios analizados, sin importar la presencia o ausencia de diabetes mellitus (DM). El desenlace primario del constructo de deterioro de la IC (hospitalización con requerimiento de manejo con farmacoterapia intravenosa) o muerte por causa cardiovascular tuvo una incidencia de 16.3% en el grupo de dapagliflozina comparado con una 21.2%

en el grupo placebo (HR 0.74; IC 95%, 0.65 a 0.85;  $p < 0.001$ ); misma tendencia estadística se observó en los componentes del constructo de manera independiente. Durante el estudio, el número necesario a tratar con dapagliflozina para prevenir un evento primario fue de 21 pacientes (95% IC, 15 a 38). (53)

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El deterioro de la función ventricular sistólica por causa de remodelado cardiaco patológico posterior a un infarto agudo de miocardio es un determinante importante de morbimortalidad que se presenta frecuentemente a pesar de la terapia de reperfusión coronaria oportuna.

Los inhibidores SGLT2 por su mecanismo de acción a nivel cardiaco han demostrado tener propiedades anti remodelado (o de remodelado inverso) así como efectos en la mecánica ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca. La mecánica ventricular se evalúa mejor mediante el strain longitudinal global. Sin embargo, se desconoce su efecto posterior al infarto al miocardio.

Este trabajo es relevante, pues representa una oportunidad de entender el potencial efecto de la dapagliflozina en pacientes que han tenido infarto al miocardio. Consideramos que, de ser correcta nuestra hipótesis, podría justificarse una línea de investigación que tuviera el objetivo de buscar mejorar la evolución e incluso modificar la terapéutica estandarizada al momento, de los pacientes que padecen de un infarto de miocardio el cual es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel nacional y mundial.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

La cardiopatía isquémica es un problema de salud mundial. La mortalidad posterior a un infarto de miocardio y el deterioro funcional posterior a este continúan siendo muy elevadas. El tratamiento intervencionista es el estándar de oro para el manejo de este padecimiento, no obstante, un grupo significativo de estos pacientes presentan dilatación del ventrículo izquierdo y deterioro de la función sistólica del mismo a pesar de manejo óptimo y oportuno del infarto. Esta evolución desfavorable es lo que se conoce como remodelado ventricular adverso. Desconocemos el impacto del manejo con dapagliflozina en este contexto y creemos que el inicio de este fármaco en forma temprana pudiera tener un efecto benéfico sobre el remodelado cardiaco y con ello, la función sistólica ventricular izquierda. Esto se sustenta en la evidencia observada en pacientes con insuficiencia cardiaca, así como en múltiples modelos animales.

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario o trombólisis exitosos dentro de 12 horas de inicio de los síntomas:

- ¿Cuál es el efecto de la administración temprana de dapagliflozina sobre la función sistólica ventricular izquierda medida mediante strain longitudinal global en comparación con placebo posterior a 6 meses de tratamiento?

## **V. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO PRINCIPAL**

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario o trombólisis exitosos dentro de 12 horas de inicio de los síntomas: Determinar el efecto de la administración temprana de dapagliflozina sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo medida por strain longitudinal global en comparación con placebo a 6 meses de tratamiento.

### **B. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario o trombólisis exitosos dentro de 12 horas de inicio de los síntomas:

1. Determinar el efecto de la administración temprana de dapagliflozina en comparación con placebo sobre la función sistólica ventricular izquierda medida por fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mediante método tridimensional en comparación con placebo posterior a 6 meses de tratamiento
2. Determinar el efecto de la administración temprana de dapagliflozina en comparación con placebo sobre la función sistólica ventricular izquierda medida por el índice de trabajo miocárdico en comparación con placebo posterior a 6 meses de tratamiento

\*Nota aclaratoria: Los investigadores enfatizamos que estos son solo objetivos secundarios, por lo tanto, a priori establecemos que dichos objetivos secundarios serán interpretados como generadores de hipótesis ya que no estamos ajustando el tamaño de la muestra para contrastar 3 hipótesis.

## **VI. HIPÓTESIS**

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con intervencionismo coronario percutáneo primario o trombólisis exitosos dentro de 12 horas de inicio de los síntomas, la terapia temprana con dapagliflozina incrementará 3 puntos porcentuales el strain longitudinal global posterior a 6 meses de tratamiento comparado con placebo.

Nota: Los investigadores revisamos la literatura, y en la actualidad no existe una magnitud de cuantos puntos porcentuales tiene que mejorar el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en pacientes infartados para mejorar el pronóstico; por lo tanto, se comentó el caso entre expertos y se aceptó una mejoría (magnitud) de 3 puntos porcentuales es clínicamente relevante.

## VII. PACIENTES Y MÉTODOS

### MARCO POBLACIONAL

A. Población diana: Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICPP o trombólisis exitosas dentro de 12 horas de inicio de los síntomas.

B. Población accesible: Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP o trombólisis exitosas dentro de 12 horas de inicio de los síntomas que sean pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevará a cabo de Julio de 2021 a Diciembre de 2022

### DISEÑO MUESTRAL

A. Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra:

a) La fórmula para el cálculo de una diferencia de medias es:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Se utilizó un valor de alfa de 0.05 a dos colas y un poder de 0.80. De acuerdo al estudio de Joseph y colaboradores (Echo Res Pract 2019 Dec; 6(4): 81-89; doi: 10.1530/ERP-19-0026) tenemos que la media y desviación estándar del strain longitudinal global de pacientes infartos es de 13.7±3.4%.

Asumiendo que dapagliflozina disminuirá 3 puntos porcentuales (ver abajo explicación de esta magnitud del efecto), tenemos que se necesitarían, 22 pacientes por grupo; asumiendo 20% de pérdidas tendríamos un total de 26 pacientes por grupo, o 52 pacientes en total.

Tal como se describió anteriormente, los investigadores revisamos la literatura, y en la actualidad no existe una magnitud de cuantos puntos porcentuales tiene que mejorar el strain longitudinal global del

ventrículo izquierdo en pacientes infartados para mejorar el pronóstico; por lo tanto, se comentó el caso entre expertos y se aceptó que una mejoría (magnitud) de 3 puntos porcentuales es clínicamente relevante.

Para los objetivos secundarios no se realizó cálculo del tamaño de la muestra dado que solamente queremos describir estas variables, y no probar o rechazar alguna hipótesis.

## CARACTERÍSTICAS DEL DISEÑO

| Maniobra      | Direccionalidad | Recolección de la información | Número de grupos | Tipo de estudio |
|---------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-----------------|
| Observacional | Prospectivo     | Prolectivo                    | Comparativo      | Cohortes        |

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 1. Criterios de inclusión:

- a) Pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de infarto agudo al miocardio de localización anterior tratados con ICPP o trombólisis dentro 12 horas inicio de los síntomas.
- b) Pacientes que hayan aceptado participar en el ensayo clínico “Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST” y hayan sido aleatorizados a alguno de los brazos de tratamiento (dapagliflozina o placebo).
- c) Mayores de 18 años.
- d) Cualquier género.
- e) Con consentimiento informado para participar en el estudio.
- f) Presión arterial antes de la primera dosis del medicamento: sistólica > 100 mmHg

### 2. Criterios de No Inclusión:

- a. Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CKD-EPI <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
  - i. Este criterio se incluyó dadas las indicaciones actuales de dapagliflozina
- b. Paciente en el que esté planeado realizar estudio de revascularización quirúrgica o percutánea durante los próximos 6 meses

- c. Pacientes que tengan planeado cambio de domicilio en los próximos 6 meses.
- d. Inestabilidad hemodinámica definida por la administración intravenosa de catecolaminas, sensibilizadores de calcio o inhibidores de la fosfodiesterasa.
- e. Que sea incapaz de cumplir con las instrucciones o procedimientos del estudio
- f. Alergia conocida a los inhibidores de SGLT2
- g. > 1 episodio de hipoglucemia severa en los últimos 6 meses
- h. Infección aguda sintomática del tracto urinario (ITU) o infección genital
- i. Pacientes actualmente en tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT2 o que hayan recibido tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT2 dentro de las 4 semanas previas a la visita de selección
- j. PH de la sangre (potencial de hidrógeno) <7,32
- k. En mujeres en edad reproductiva (que todavía estén menstruando), se solicitará prueba de embarazo en sangre. Si la prueba es positiva la paciente no será incluida. Si la paciente no se realiza la prueba de embarazo no podrá ser incluida.
- l. Mujeres embarazadas
- m. Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- n. Cualquier otro que a criterio del investigador ponga al paciente en riesgo o pueda influir los resultados del estudio en opinión del investigador, o que el investigador considere que el paciente no es adecuado para el estudio.

\*Si bien el criterio de exclusión “n” podría parecer no estar suficientemente detallado, en la ejecución de ensayos clínicos a nivel internacional siempre se consideran estos criterios ya que los potenciales criterios que podrían afectar al paciente o a la investigación son innumerables y a menudo pueden ir cambiando conforme nueva evidencia surge a nivel internacional.

### 3. Criterios de Eliminación:

- a. Sujetos que deseen salir del estudio.
- b. Mala ventana ecocardiográfica

### **ESTUDIOS PARACLÍNICOS**

Como parte de este protocolo se realizará ecocardiograma transtorácico de manera basal y a los 6 meses de tratamiento.

## VARIABLES DE ESTUDIO

| Variable  | Definición conceptual   | Definición operacional  | Función dentro del protocolo      | Tipo de variable               | Unidades de medición                          |
|---|---|---|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| Dapagliflozina  | Fármaco inhibidor de cotransportador sodio-glucosa tipo 2   | Los pacientes serán aleatorizados a dos grupos:<br>1. Dapagliflozina<br>2. Placebo  | Maniobra (independiente)          | Cualitativa                    | Grupo 1 (Dapagliflozina)<br>Grupo 2 (placebo) |
| Strain longitudinal global  | Porcentaje de acortamiento de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo durante la sístole ventricular en el ciclo cardíaco              | Se medirá mediante ecocardiografía bidimensional en forma basal y a los 6 meses   | Dependiente (objetivo primario)   | Cuantitativa continua          | Porcentaje (%)                                |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por método tridimensional | Porcentaje de volumen sistólico que es eyectado en cada latido  | Se medirá mediante ecocardiografía por método en tercera dimensión basal y a los 6 meses  | Dependiente (objetivo secundario) | Cuantitativa continua          | Porcentaje (%)                                |
| Índice de trabajo miocárdico global                                     | Trabajo total del ventrículo izquierdo calculado desde el cierre hasta la apertura de la válvula mitral   | Se medirá mediante ecocardiografía bidimensional basal y a los 6 meses  | Dependiente (objetivo secundario) | Cuantitativa discreta          | mmHg%   |
| Eficiencia global del trabajo miocárdico                                | Porcentaje del trabajo constructivo sobre el total del trabajo miocárdico.<br>Trabajo constructivo/(trabajo constructivo + trabajo desperdiciado) | Se medirá mediante ecocardiografía bidimensional basal y a los 6 meses  | Dependiente (objetivo secundario) | Cuantitativa discreta          | Porcentaje (%)                                |
| Trabajo miocárdico global desperdiciado                                 | Trabajo negativo realizado durante la sístole (alargamiento) + Trabajo positivo realizado durante la relajación isovolumétrica (acortamiento)     | Se medirá mediante ecocardiografía bidimensional basal y a los 6 meses  | Dependiente (objetivo secundario) | Cuantitativa discreta          | mmHg%   |
| Trabajo miocárdico global constructivo                                  | Trabajo positivo realizado en sístole (acortamiento) + trabajo negativo realizado durante la relajación isovolumétrica (alargamiento)             | Se medirá mediante ecocardiografía bidimensional basal y a los 6 meses  | Dependiente (objetivo secundario) | Cuantitativa discreta          | mmHg%   |
| Edad  | Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.  | Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.   | Descriptor                        | Cuantitativa Discreta          | Número de años vividos                        |
| Sexo  | Conjunto de caracteres anatomofisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.                        | Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.   | Descriptor                        | Cualitativa nominal dicotómica | 0 = mujer<br>1 = hombre                       |
| Presión arterial sistólica  | Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la sístole ventricular.   | Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999. | Descriptor                        | Cuantitativa Continua          | mmHg  |
| Presión arterial diastólica   | Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la diástole ventricular.  | Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999. | Descriptor                        | Cuantitativa continua          | mmHg  |
| Superficie corporal total   | Son los metros cuadrados de superficie corporal calculado a través de la talla y el peso.   | Se calculará con la fórmula de Mosteller en la primera consulta a través del peso y la talla.   | Descriptor                        | Cuantitativa continua          | Metros cuadrados                              |
| Frecuencia cardíaca   | Número de veces que el corazón se contrae en un minuto  | Se tomará mediante auscultación directa del área precordial   | Dependiente                       | Cuantitativa continua          | Latidos por minuto                            |

|                                 |   |  |            |                        |                         |
|---------------------------------|---|--|------------|------------------------|-------------------------|
|                                 |   | contando el número de latidos en un minuto   |            |                        |                         |
| Hipertensión arterial sistémica | Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea | Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio | Descriptor | Cualitativa dicotómica | 0=ausente<br>1=presente |
| Diabetes mellitus               | Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre               | Documentación en el expediente e interrogatorio de que el paciente tenga el antecedente                  | Descriptor | Cualitativa dicotómica | 0=ausente<br>1=presente |

## VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

### Reclutamiento.

1. Todos los días el investigador Ricardo Arturo Esquivel Sifuentes revisará los expedientes de los pacientes que se ingresen al hospital con diagnóstico de infarto agudo de miocardio mediante los censos de hospitalización en Intracard. Se buscarán aquellos que hayan sido manejados con intervencionismo coronario percutáneo en las primeras 12 horas postinfarto. Aquellos que cumplan tal criterio serán entrevistados para evaluar que cumplan con el resto de los criterios de inclusión.2. En la entrevista se revisarán los estudios de laboratorio y ecocardiograma basales del paciente para evaluar los criterios de inclusión.
2. Aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de selección serán invitados a participar en el estudio por alguno de los co-investigadores, quienes no son médicos tratantes del paciente.
3. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y firma el consentimiento informado ingresará al estudio.
4. Con respecto a este protocolo, solo se realizará el ecocardiograma de manera basal y a los 6 meses (ver abajo en azul). El cuadro de abajo describe otros estudios que se realizarán con motivo del ensayo clínico antes mencionado (ya aprobado con número de registro R-2020-3604-037) del cual deriva el presente estudio. Esto se deja como referencia para que el revisor tenga un panorama más completo del estudio.

**CUADRO 1. Seguimiento de pacientes**

|                                | Basal | 2 meses | 4 meses | 6 meses |
|--------------------------------|-------|---------|---------|---------|
| <b>Glucosa</b>                 | X     | X       | X       | X       |
| <b>Creatinina</b>              | X     | X       | X       | X       |
| <b>Hgb A1c</b>                 | X     | X       | X       | X       |
| <b>Examen general de orina</b> | X     | X       | X       | X       |
| <b>ECOTT</b>                   | X     |         |         | X       |
| <b>Natriopéptidos</b>          | X     |         |         | X       |
| <b>Calidad de vida</b>         | X     |         |         | X       |
| <b>Cita cardiológica</b>       | X     | X       | X       | X       |

**Los investigadores hacemos notar que el presente estudio es paralelo con el ensayo clínico titulado “Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo**

**de miocardio con elevación del segmento ST”, el cual fue aprobado por el Comité Local de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital de Cardiología con número de registro R-2020-3604-037. En resumen, en este estudio de ecocardiografía, lo que se realizará es un ecocardiograma de manera basal y otro a los 6 meses de seguimiento. Por lo tanto, este es un estudio observacional. A continuación describimos como se implementará la maniobra de Dapagliflozina. Sin embargo, nuevamente recalcamos que esos procedimientos son del ensayo clínico antes mencionado.**

**ASPECTOS DEL ENSAYO CLÍNICO “EFECTO DE DAPAGLIFLOZINA EN EL REMODELADO VENTRICULAR DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST”**

**Asignación de la maniobra.**

Aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección pasarán con el asistente de investigación quien realizará la asignación a uno de los grupos de tratamiento. El asistente de investigación no es ni será médico tratante de los pacientes.

Generación de la secuencia: los pacientes serán asignados a los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios generados mediante la plataforma randomization.com. No se usarán factores de estratificación.

Mecanismo de ocultación de la asignación: el asistente de investigación será la única persona que sabrá a que grupo fue asignado el paciente, el paciente no sabrá a que grupo fue asignado, tampoco lo sabrá el investigador.

Implementación: JBIM generará la tabla de números aleatorios, sin embargo, no conservará la tabla ni sabrá qué número identificará a cada grupo de intervención. JBIM reclutará a los pacientes y verificará que cumplan con los criterios de selección. Posteriormente serán enviados con el asistente de investigación quien asignará la maniobra.

Descripción de la maniobra: Se les dará a los pacientes una tableta que será morfológicamente idéntica sin embargo una contendrá dapagliflozina y la otra será placebo. Todos los pacientes recibirán tratamiento basado en guías internacionales.

### **Ecocardiograma Transtorácico.**

Una vez seleccionado el paciente para el estudio se programará la realización del estudio de ecocardiograma transtorácico para la determinación basal de la función sistólica del VI por 3 diferentes métodos: 3D, strain global longitudinal e índice de trabajo miocárdico.

El estudio basal no se realizará con más de 3 días del inicio del tratamiento o placebo. Posteriormente se dará cita en 6 meses para la realización de una segunda medición. Los ecocardiografistas que participarán en el estudio estarán cegado al a maniobra que el paciente recibió.

En el servicio de Gabinetes serán realizados los ecocardiogramas transtorácicos, donde primero se tomará la presión arterial del paciente en posición decúbito supino, en el brazo izquierdo con un baumanómetro digital Welch Allen.

En el ecocardiograma se realizarán todas las mediciones habituales y se agregará el estudio de la deformación miocárdica longitudinal por speckle tracking, el análisis del trabajo miocárdico y FEVI 3D. Se utilizará equipo E95 de General Electric, con transductor matricial 4HZ con el cual se tomarán imágenes bidimensionales de 4 cámaras apical, 3 cámaras amical y 2 cámaras apical, con una profundidad alrededor de 15 cm que permita enmarcar al ventrículo izquierdo, observar el anillo mitral y solo un cm de la aurícula izquierda. Estas imágenes serán tomadas con un *frame rate* que sea al menos el 85% de la frecuencia cardiaca que tenga el paciente en el momento del estudio y/o entre 40 a 90 *frame rates*. Estos *frame rates* se alcanzarán disminuyendo el ancho del sector de análisis o aumentando la cadencia de cuadros por segundo. De cada vista se obtendrán 3 latidos. El cierre valvular aórtico se obtendrá con el análisis automatizado que hace el equipo en la imagen bidimensional de la ventana apical 3 cámaras.

Una vez obtenidas las imágenes se procesará la deformación miocárdica longitudinal a través del software **Automated Function Imaging (AFI)** cargado en el equipo. Cada vista será etiquetada y se ajustará el ROI para que la malla de lectura involucre todo el miocardio, este 1 mm por encima del anillo mitral y no revise el epicardio. Con esto se obtendrán los bull-eye de strain, índice post sistólico y dispersión mecánica. Posteriormente se introducirá la presión arterial tomada al paciente para el análisis de los bucles de presión-strain y el índice de trabajo miocárdico y sus derivados.

Las imágenes tridimensionales se tomarán con el mismo transductor a partir de imágenes *multi-slice* obtenidas con el software precargado en el ecocardiógrafo llamado **FLEXIVIEWS**, se obtendrá la

imagen inicial con un *frame rate* de al menos 18, el cual se lograra utilizando múltiples latidos (generalmente al menos 3), se guardaran 3 ciclos y se realizara un post procesamiento de las mismas para obtener los volumen telesistólico, telediastólico y la FEVI 3D.

### CONTROL DE SESGOS.

#### 1. *Variabilidad intra-observador:*

El ecocardiografista principal DRZ analizará los estudios dos veces con diferencia entre el primer y segundo análisis de dos semanas. Sin tener acceso a los resultados del primer análisis.

#### 2. *Variabilidad Inter-observador:*

Todos los estudios de ecocardiogramas se guardarán en formato archive en DVD para poder volver a ser analizados por un segundo ecocardiografista experto. El segundo ecocardiografista GRG no conocerá los resultados previos.

### **Cegamiento.**

Los pacientes y los investigadores DRZ y JBIM estarán cegados a la asignación de la maniobra. Los pacientes no sabrán a que grupo han sido asignados dado que no conocerán el contenido de la tableta ni estarán enterados a que fármaco fueron asignados los otros pacientes. Los investigadores no realizarán preguntas con respecto a las características de la tableta. Los encargados de realizar los estudios de laboratorio y gabinete tampoco sabrán a que grupo han sido asignado los pacientes. El cegamiento podrá ser abierto en el caso de que un paciente sufra un efecto adverso severo.

### **Seguimiento.**

Posterior a la asignación de la maniobra, se citará a los pacientes de acuerdo con lo descrito en el Cuadro 1. Previo a cada visita cardiológica se realizarán los estudios de laboratorio y gabinete correspondientes de acuerdo con lo descrito en el cuadro 1. En las visitas de Cardiología se realizará revisión médica completa que incluirá medición de signos y exploración física completa. El asistente de investigación vaciará la información obtenida en una hoja de datos de Excel (tal hoja no tiene la información del grupo al que fue asignado el paciente). Seis meses posteriores a la aleatorización, se tomarán estudios de laboratorio y gabinete de acuerdo con lo descrito en el cuadro 1.

### **Planes para evitar el abandono de los pacientes.**

Inicia con los criterios de selección al no incluir pacientes que tienen planeado cambiar de domicilio en los próximos 6 meses. Las citas frecuentes permitirán que los pacientes tengan un seguimiento estrecho donde se les retroalimentará sobre la importancia de su participación en el estudio y se les

estimulará para continuar el seguimiento. Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les pedirá dirección exacta de su domicilio y por lo menos tres teléfonos distintos donde puedan ser localizados. En caso de que un paciente falte a alguna de las citas se localizará vía telefónica y se interrogará el motivo de su inasistencia. En caso de que no sea posible localizar al paciente vía telefónica a pesar de intentar con los tres números obtenidos, se realizará visita domiciliaria para investigar tal motivo (a cargo de JBIM). Si el paciente no puede ser localizado de ninguna de las dos maneras se considerará como perdido y se eliminará del estudio.

### **Manejo de la información.**

Una vez finalizada cada fase del estudio, se revisará la base de datos para confirmar la correcta captura de los datos. La base de datos de Excel estará dividida en dos partes, una de ellas en mano del asistente de investigación, donde está especificado a que grupo fue asignado el paciente y se almacenarán los resultados de los auxiliares de diagnóstico solicitados. La otra parte de la base de datos estará en manos de JBIM donde almacenará el resto de las variables.

Los resultados de los auxiliares diagnósticos serán recogidos exclusivamente por el asistente de investigación para revisar la calidad de la maniobra y realizar las recomendaciones necesarias en caso pertinente. JBIM no revisará los resultados de los auxiliares diagnósticos. Ambos documentos de Excel estarán cifrados por una contraseña que solo conocerán el asistente de investigación, DRZ y JBIM. Al finalizar el estudio se fusionarán ambas bases de datos.

### **Monitoreo del estudio**

Monitoreo de la información: Dado que el estudio se realizará en un solo centro, y sólo el asistente de investigación, DRZ y JBIM vaciarán la información, se considera que no será necesario un comité de monitoreo de datos.

Monitoreo de la seguridad de los pacientes: En las visitas médicas programadas se realizará exploración física completa con una atención detallada a signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Se medirá peso, talla, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, se considerará efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud. En caso de presentarse un efecto adverso, se notificará a más tardar al día hábil siguiente a los Comités de Ética y de Investigación

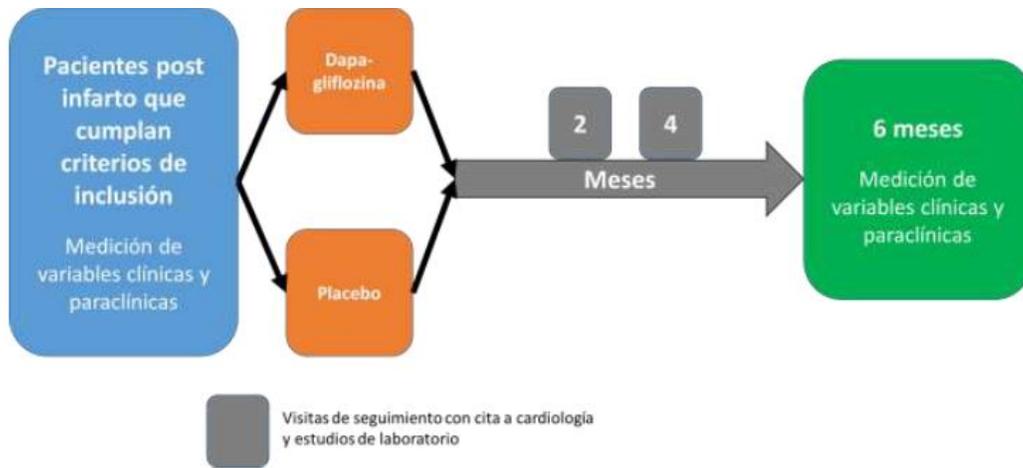
correspondientes. En caso de ocurrir un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificará de inmediato al Comité de Investigación correspondiente. Cabe destacar que la dapagliflozina es un medicamento aceptado por las instituciones de máximo rigor científico como la FDA, EMA y COFREPRIS, en Estados Unidos, Europa, y nuestro país, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la posibilidad de que ocurran efectos adversos severos es sumamente baja.

Los investigadores consideraremos como efectos a registrarse como potenciales complicaciones los siguientes:

- a) Infección de vías urinarias
- b) Infecciones genitales
- c) Hipoglucemia sintomática
- d) Alergia
- e) Deterioro de la función renal
- f) Cetoacidosis diabética
- g) Hipotensión
- h) Pie diabético

La estrategia para vigilar y reportar los efectos secundarios se basa en los estudios preclínicos y las visitas programadas de manera basal, y a los 2, 4 y 6 meses. En esos estudios se realizará rutinariamente examen general de orina y laboratorios para determinar si hubo alguna infección de vías urinarias, hipoglucemia, deterioro de la función renal, o severa hiperglucemia con riesgo de cetoacidosis diabética. Con la exploración física se buscará dirigidamente y se interrogará sobre síntomas sugestivos de infección del tracto genital, alergia, hipotensión y pie diabético. Además, a los pacientes se les proporcionará un número de teléfono para que puedan comunicarse con el investigador en caso de tener síntomas sugestivos de complicaciones. En caso de sospecha de infección urinaria, se solicitará urocultivo y se iniciará tratamiento de acuerdo con los lineamientos institucionales. En caso de haber un efecto adverso severo se suspenderá la administración del medicamento al paciente, y tal como se mencionó arriba, se notificará a más tardar al día hábil siguiente a los Comités de Ética y de Investigación correspondientes

## FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO



## IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Se realizará análisis descriptivo para identificar si hay valores perdidos o incongruentes.
2. En caso de haberlos, se revisarán las hojas de captura para corregirlos.
3. Posteriormente se hará análisis descriptivo para variables cuantitativas con media y desviación estándar; en caso de distribución no semejante a lo normal se usará mediana y rango intercuartílico.
4. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias absolutas y porcentajes.
5. Para comparar variables cuantitativas entre grupos (dapagliflozina vs placebo) se usará T de Student en caso de distribución normal, o U de Mann-Whitney en caso de distribución no semejante a lo normal.
6. Para la comparación de variables cualitativas se usará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de valores esperados menores a 5).
7. Para la prueba de hipótesis (que consiste en comparar el strain longitudinal global) se usará T de Student. En caso de que la distribución del strain longitudinal global tenga distribución no semejante a lo normal se realizará transformación logarítmica. Para este análisis se usará el principio de intención a tratar.
8. En todos los casos se considerará estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ . Se usará el programa Stata SE, 14.0.

## X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de un **estudio observacional**. Los investigadores hacemos notar que los pacientes no serán aleatorizados, ni se les asignará ninguna intervención con motivo de este estudio. Más bien, los investigadores realizaremos un ecocardiograma basal y a los 6 meses en pacientes que están participando en el estudio paralelo titulado “Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST”.

1. Riesgo de la investigación: De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio es con **riesgo mínimo**, ya que a los pacientes solo se les realizarán 2 ecocardiogramas, y se recogerá información de manera prolectiva. Se considera que el riesgo-beneficio de la investigación es favorable. 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.
2. Contribuciones y beneficios: En el estudio actual los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo, se espera que los datos obtenidos de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa para mejorar el tratamiento no farmacológico de los pacientes.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios paraclínicos serán 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 con 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 DRZ y JBIM tendrán acceso. A este respecto, además se les informará a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les darán a conocer ni a ellos, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
4. Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio de este, se solicitará consentimiento informado. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El

consentimiento informado será impreso y firmado por duplicado con una copia para el paciente. La invitación a participar en este estudio se realizará por DRZ y JBIM, quienes no serán médico tratante de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.

5. Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que lleguen al servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplan los criterios de inclusión, se les invitará a participar en el estudio. De ninguna manera se dejarán de invitar ni se dará preferencia de algún paciente sobre otro. 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 CLIES correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI). Se buscará el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detecta alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitará la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica. Si al final del estudio, se demuestra eficacia con la maniobra, se explicará tal resultado al médico tratante de los pacientes, para que, si tanto el médico como el paciente lo desean, sea iniciado en este medicamento.

## **XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **1. RECURSOS MATERIALES.**

El estudio se llevará a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios de laboratorio de serán realizados en el Laboratorio de Cardiología. El estudio de ecocardiograma transtorácico se realizará en el área de gabinetes del mismo hospital.

### **2. RECURSOS HUMANOS**

Los integrantes del presente trabajo incluyen:

- Médicos especialistas en cardiología con experiencia en insuficiencia cardiaca.
- Un médico especialista en cardiología y ecocardiografía.
- Un asistente de investigación.

### **3. RECURSOS FINANCIEROS**

Para la elaboración de tabletas de placebo se solicitará financiamiento participando en las distintas convocatorias del IMSS y de CONACYT.

#### **Factibilidad del estudio:**

El estudio actual es factible dado que el servicio de Insuficiencia Cardiaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con un alto número de pacientes. Basados en la experiencia obtenida de un estudio previo de infarto al miocardio, observamos que en un año se admiten entre 400 y 600 pacientes con infarto al miocardio tratados con ICP primaria. Del mismo estudio, un 35% de los pacientes fueron infartos anteriores. Por lo tanto, en un año se obtendrían entre 140 y 210 pacientes potenciales para ser estudiados. Por lo cual consideramos que este estudio es factible.

## XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

|   | 2021 |   |   | 2022 |   |   |   |   |   |
|---|------|---|---|------|---|---|---|---|---|
| Bimestre del año                                  | 4    | 5 | 6 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Búsqueda bibliográfica                            | ■    | ■ |   |      |   |   |   |   |   |
| Preparación del protocolo                         | ■    | ■ |   |      |   |   |   |   |   |
| Presentación con el comité de investigación       | ■    | ■ |   |      |   |   |   |   |   |
| Respuesta, modificaciones y aceptación del comité | ■    | ■ |   |      |   |   |   |   |   |
| Concurso financiamiento                           | ■    | ■ | ■ | ■    | ■ |   |   |   |   |
| Captación de pacientes                            | ■    | ■ | ■ | ■    | ■ |   |   |   |   |
| Seguimiento                                       | ■    | ■ | ■ | ■    | ■ | ■ | ■ | ■ |   |
| Interpretación y análisis de datos                |      |   |   |      |   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Presentación de avances en foros y congresos      |      |   |   |      |   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Redacción de trabajo final                        |      |   |   |      |   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Difusión y publicación                            |      |   |   |      |   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Productos entregables                             |      |   |   |      |   | ■ | ■ | ■ | ■ |

### XIII. RESULTADOS

Se mostrarán las características demográficas basales de la población original del ensayo clínico “Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST”, paralelo a este estudio. Se incluyeron 21 pacientes, 10 pacientes pertenecen al grupo control (47.6%) y 11 al grupo experimental (52.3%), la mayor parte de los pacientes fueron hombres (85.7%), con edad promedio de 61 años. La principal comorbilidad presente en los pacientes fue la hipertensión arterial sistémica (57%) seguida de la diabetes mellitus (42.8%). En la tabla 1 se muestran las características basales comparativas entre ambos grupos.

| Variable descriptiva                        | Grupo control (n=10)           | Grupo experimental (n=11)    | Valor de p             |
|---|--------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <b>Sexo</b>                                 |                                |                              |                        |
| Masculino                                   | 9 (90%) <sup>^</sup>           | 9 (81.8%) <sup>^</sup>       | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Femenino                                    | 1 (10%) <sup>^</sup>           | 2 (18.1%) <sup>^</sup>       |                        |
| <b>Edad (años)</b>                          | 61.2±9.02 <sup>*</sup>         | 62.3±5.73 <sup>*</sup>       | 0.72 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Antecedente de cardiopatía isquémica</b> | 2 (20%) <sup>^</sup>           | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0.21 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Peso basal (kg)</b>                      | 77.0±13.01 <sup>*</sup>        | 73.2±15.64 <sup>*</sup>      | 0.56 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Talla (m)</b>                            | 1.66±0.11 <sup>*</sup>         | 1.66±0.08 <sup>*</sup>       | 0.85 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>               | 24.97 (23.7-31.1) <sup>ο</sup> | 24.83 (23-29.4) <sup>ο</sup> | 0.62 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>SC (m<sup>2</sup>)</b>                   | 1.86±0.17 <sup>*</sup>         | 1.78±0.19 <sup>*</sup>       | 0.36 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Hipertensión arterial sistémica</b>      | 7 (70%) <sup>^</sup>           | 5 (45.4%) <sup>^</sup>       | 0.38 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Diabetes mellitus</b>                    | 4 (40%) <sup>^</sup>           | 5 (45.4%) <sup>^</sup>       | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Tabaquismo</b>                           |                                |                              |                        |
| Negativo                                    | 1 (10%) <sup>^</sup>           | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Activo                                      | 7 (70%) <sup>^</sup>           | 6 (54.5%) <sup>^</sup>       | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Suspendido <6 meses                         | 1 (10%) <sup>^</sup>           | 1 (9%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Suspendido >6 meses                         | 1 (10%) <sup>^</sup>           | 4 (36.3%) <sup>^</sup>       | 0.31 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Dislipidemia</b>                         | 2 (20%) <sup>^</sup>           | 5 (45.4%) <sup>^</sup>       | 0.36 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Enfermedad vascular cerebral</b>         | 0 (0%) <sup>^</sup>            | 1 (9%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Arritmia</b>                             | 0 (0%) <sup>^</sup>            | 1 (9%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |

**Tabla 1. Características basales de la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar<sup>\*</sup>; Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>ο</sup>; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>ϕ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>τ</sup>; el valor de p se

obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>ϕ</sup>. Abreviaturas: IMC Índice de masa corporal; NS No significativo; SC Superficie corporal.

Como puede observarse, debido al proceso de aleatorización no se encuentran diferencias entre los dos grupos. En relación con los fármacos que consumían previamente los pacientes se resumen en la tabla 2.

| Medicamento                    | Grupo control (n=10) | Grupo experimental (n=11) | Valor de p             |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|
| ASA                            | 0 (0%)               | 2 (18.1%)                 | 0.47 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| IECA/ARA II                    | 4 (40%)              | 4 (36.3%)                 | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Beta bloqueadores              | 0 (0%)               | 0 (0%)                    | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Estatinas                      | 2 (20%)              | 4 (36.3)                  | 0.63 (NS)              |
| Diuréticos tiazídicos          | 0 (0%)               | 1 (9%)                    | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Insulina                       | 0 (0%)               | 3 (14.2%)                 | 0.21 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| Hipoglucemiantes orales        | 4 (40%)              | 5 (45.4%)                 | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Calcio antagonistas            | 1 (10%)              | 0 (0%)                    | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Inhibidores del receptor P2Y12 | 0 (0%)               | 0 (0%)                    | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Fibratos                       | 1 (10%)              | 3 (14.2%)                 | 0.58 (NS) <sup>ϕ</sup> |

**Tabla 2. Fármacos previamente consumidos en la población de estudio.** Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>ϕ</sup>. Abreviaturas: ARA II Antagonistas del receptor de angiotensina II; ASA Ácido acetilsalicílico; IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La mayor parte de los pacientes no recibían la mayor parte de los medicamentos recolectados y no se encontraron diferencias entre los grupos. En la tabla 3 se muestran las características relacionadas con el evento índice de infarto agudo de miocardio (IAM).

| Variable descriptiva                              | Grupo control (n=10)      | Grupo experimental (n=11) | Valor de p             |
|---|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| <b>Tiempo de primer contacto médico (minutos)</b> | 132 (80-200) <sup>o</sup> | 211 (60-405) <sup>o</sup> | 0.15 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Lugar de primer contacto médico</b>            |                           |                           |                        |
| HCCMN Siglo XXI                                   | 4 (40%) <sup>^</sup>      | 7 (63.6%) <sup>^</sup>    | 0.39 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| UMF/HGZ   | 5 (50%) <sup>^</sup>      | 3 (27.2%) <sup>^</sup>    | 0.38 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| Medio particular                                  | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 1 (9%) <sup>^</sup>       | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Síntomas acompañantes</b>                      |                           |                           |                        |

|                                     |                              |                             |                        |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Síncope                             | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 1 (9%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Náuseas/vómito                      | 7 (70%) <sup>^</sup>         | 6 (54.5%) <sup>^</sup>      | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Más de un síntoma                   | 1 (10%) <sup>^</sup>         | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Sin síntomas acompañantes           | 2 (20%) <sup>^</sup>         | 4 (36.3%) <sup>^</sup>      | 0.63 (NS) <sup>φ</sup> |
| <b>Tiempo de traslado (minutos)</b> | 303.5 (255-740) <sup>o</sup> | 154.5 (85-232) <sup>o</sup> | 0.045 (S) <sup>ν</sup> |
| <b>FC basal (lpm)</b>               | 84±17.2 <sup>*</sup>         | 79.4±20.74 <sup>*</sup>     | 0.59 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>TAS basal (mmHg)</b>             | 140.8±18.97 <sup>*</sup>     | 122.81±18.58 <sup>*</sup>   | 0.041 (S) <sup>τ</sup> |
| <b>TAD basal (mmHg)</b>             | 79.6±18.25 <sup>*</sup>      | 70.6±15.34 <sup>*</sup>     | 0.23 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>SO<sub>2</sub> (%)</b>           | 93.9±2.46 <sup>*</sup>       | 94.5±3.14 <sup>*</sup>      | 0.6 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>Estertores</b>                   |                              |                             |                        |
| Ausente                             | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 4 (36.3%) <sup>^</sup>      | 0.66 (NS) <sup>φ</sup> |
| <1/3 pulmones                       | 4 (40%) <sup>^</sup>         | 7 (63.6%) <sup>^</sup>      | 0.39 (NS) <sup>φ</sup> |
| 1/3-2/3 pulmones                    | 1 (10%) <sup>^</sup>         | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| >2/3 pulmonares                     | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Killip Kimball</b>               |                              |                             |                        |
| Clase I                             | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 4 (36.3%) <sup>^</sup>      | 0.66 (NS) <sup>φ</sup> |
| Clase II                            | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 7 (63.6%) <sup>^</sup>      | 0.66 (NS) <sup>φ</sup> |
| Clase III/IV                        | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |

**Tabla 3. Características del infarto agudo del miocardio en la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>τ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>ν</sup>. Abreviaturas: FC Frecuencia cardíaca; HCCMN Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI; HGZ Hospital General de Zona; lpm latidos por minuto; NS No significativo; S Significativo; SO<sub>2</sub> Saturación de oxígeno; TAD Tensión arterial diastólica; TAS Tensión arterial sistólica.

Dentro de las características evaluadas propias del IAM, se observa que el tiempo de traslado fue mayor en el grupo control comparado con el grupo experimental al igual que la tensión arterial sistólica (TAS) resultó significativamente mayor en el grupo control. El resto de las características basales no presentaron diferencias significativas.

A continuación, se resumen las características bioquímicas en la población de estudio.

| Variable descriptiva               | Grupo control (n=10)         | Grupo experimental (n=11)  | Valor de p             |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Glucosa al ingreso (mg/dL)</b>  | 171.5 (120-249) <sup>o</sup> | 168 (94-298) <sup>o</sup>  | 0.91 (NS) <sup>ν</sup> |
| <b>Glucosa máxima (mg/dL)</b>      | 225.5 (163-265) <sup>o</sup> | 189 (111-298) <sup>o</sup> | 0.45 (NS) <sup>ν</sup> |
| <b>Lactato al ingreso (mmol/L)</b> | 1.75 (1.5-2.1) <sup>o</sup>  | 1.2 (1.2-1.9) <sup>o</sup> | 0.1 (NS) <sup>ν</sup>  |

|                                      |                                 |                                 |                         |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Lactato máximo (mmol/L)              | 1.8 (1.5-3.3) <sup>o</sup>      | 1.2 (1.2-1.9) <sup>o</sup>      | 0.13 (NS) <sup>υ</sup>  |
| HCO <sub>3</sub> (mmol/L)            | 23.2±4.28*                      | 21.7±2.57*                      | 0.32 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Na sérico (mmol/L)                   | 138.7±1.76*                     | 136.3±3.69*                     | 0.085 (NS) <sup>τ</sup> |
| K sérico (mmol/L)                    | 4.3±0.45*                       | 4.28±0.31*                      | 0.91 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Cl sérico (mmol/L)                   | 103.2±2.78*                     | 103.3±5.04*                     | 0.92 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Urea sérica (mg/dL)                  | 36.1±9.33*                      | 42.3±14.3*                      | 0.25 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Creatinina sérica (mg/dL)            | 1.06±0.16*                      | 1.00±0.24*                      | 0.52 (NS) <sup>τ</sup>  |
| TFG (mL/min)                         | 75.3±14.15*                     | 79.1±15.3*                      | 0.55 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Hb (g/dL)                            | 16.1±3.03*                      | 14.8±2.14*                      | 0.26 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Hto (%)                              | 47.25 (44.0-48.2) <sup>o</sup>  | 44.9 (39-48.4) <sup>o</sup>     | 0.45 (NS) <sup>υ</sup>  |
| Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )  | 13.6±2.38*                      | 11.6±2.77*                      | 0.045 (S) <sup>τ</sup>  |
| Neutrófilos (miles/mm <sup>3</sup> ) | 10.4±2.65*                      | 9.05±2.64*                      | 0.25 (NS) <sup>τ</sup>  |
| HbA1c (%)                            | 6.1 (5.7-7.48) <sup>o</sup>     | 6.03 (5.83-9.6) <sup>o</sup>    | 0.54 (NS) <sup>υ</sup>  |
| TSH (mUI/L)                          | 3.4 (0.59-4.7) <sup>o</sup>     | 3.7 (2.28-4.56) <sup>o</sup>    | 0.59 (NS) <sup>υ</sup>  |
| T4 libre (ng/dL)                     | 1.14 (0.85-1.33) <sup>o</sup>   | 1.15 (0.94-1.27) <sup>o</sup>   | 0.83 (NS) <sup>υ</sup>  |
| Colesterol total (mg/dL)             | 154.2±42.31*                    | 144±27.01*                      | 0.51 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Colesterol LDL (mg/dL)               | 75.6±24.98*                     | 78.6±22.35*                     | 0.77 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Colesterol HDL (mg/dL)               | 39 (37-42) <sup>o</sup>         | 35 (33-45) <sup>o</sup>         | 0.41 (NS) <sup>υ</sup>  |
| Triglicéridos (mg/dL)                | 136.5 (101-189) <sup>o</sup>    | 122 (92-191) <sup>o</sup>       | 0.77 (NS) <sup>υ</sup>  |
| Troponina T inicial (ng/mL)          | 1875.5 (345-7664) <sup>o</sup>  | 1066 (262-2461) <sup>o</sup>    | 0.5 (NS) <sup>υ</sup>   |
| Troponina T máxima (ng/mL)           | 10000 (5142-10000) <sup>o</sup> | 10000 (6466-10000) <sup>o</sup> | 0.59 (NS) <sup>υ</sup>  |
| CK inicial (UI/L)                    | 137 (53.5-2339) <sup>o</sup>    | 446 (304.5-2615) <sup>o</sup>   | 0.72 (NS) <sup>υ</sup>  |
| CK máxima (UI/L)                     | 3862 (470-4252.5) <sup>o</sup>  | 2800 (1073.5-3177) <sup>o</sup> | 0.42 (NS) <sup>υ</sup>  |
| CK-MB masa inicial (ng/mL)           | 188.5 (133.5-478) <sup>o</sup>  | 300 (110-1759.5) <sup>o</sup>   | 0.31 (NS) <sup>υ</sup>  |
| CK-MB masa máxima (ng/mL)            | 300 (168.5-1330) <sup>o</sup>   | 300 (180-300) <sup>o</sup>      | 0.96 (NS) <sup>υ</sup>  |
| NT-Pro-BNP (pg/mL)                   | 1270 (1080-1962) <sup>o</sup>   | 1800 (850-3857) <sup>o</sup>    | 0.96 (NS) <sup>υ</sup>  |

**Tabla 4. Variables bioquímicas en la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>τ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>υ</sup>; Abreviaturas: CK Creatinincinasa; CK-MB Fracción MB de la creatinincinasa; Cl Cloruro; Hb Hemoglobina; HbA1c Hemoglobina glucosilada; HCO<sub>3</sub> Bicarbonato; HDL Lipoproteínas de alta densidad; Hto Hematócrito; K Potasio; LDL Lipoproteínas de baja densidad; Na Sodio; NS No significativo; NT-Pro-BNP Fragmento N-Terminal del propéptido natriurético cerebral; S Significativo; T4 Tetrayodotironina; TFG Tasa de filtrado glomerular; TSH Hormona estimulante de tiroides.

Como se puede observar en la tabla 4, dentro de las variables bioquímicas solo se observó mayor grado de leucocitosis en el grupo control comparado con el grupo experimental, sin embargo, no se observaron diferencias en el recuento absoluto de neutrófilos. El resto de las variables bioquímicas no mostraron diferencias entre ambos grupos, llamando la atención que los pacientes presentaron hiperglucemia a su ingreso.

A continuación, se resumen las características electrocardiográficas en la tabla 5.

| Variable electrocardiográfica                         | Grupo control<br>(n=10)   | Grupo experimental<br>(n=11) | Valor de p             |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------------|
| <b>Tiempo de toma del primer ECG (minutos)</b>        | 6 (5-15) <sup>o</sup>     | 10 (6-23) <sup>o</sup>       | 0.21 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>Ritmo</b>  |                           |                              |                        |
| Sinusal   | 6 (60%) <sup>^</sup>      | 9 (81.8%) <sup>^</sup>       | 0.36 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| Bradicardia sinusal                                   | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 2 (18.1%) <sup>^</sup>       | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Taquicardia sinusal                                   | 2 (20%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0.21 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| <b>Derivación con máximo desnivel del segmento ST</b> |                           |                              |                        |
| V2  | 2 (20%) <sup>^</sup>      | 4 (36.3%) <sup>^</sup>       | 0.63 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| V3  | 4 (40%) <sup>^</sup>      | 7 (63.6%) <sup>^</sup>       | 0.39 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| V4  | 3 (30%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0.09 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| V5  | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Máxima elevación del segmento ST (mm)</b>          | 3 (2-6) <sup>o</sup>      | 3 (3-5) <sup>o</sup>         | 0.64 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>Patrón en ECG según Engelen</b>                    |                           |                              |                        |
| Proximal a 1DX y 1S                                   | 4 (40%) <sup>^</sup>      | 8 (72.7%) <sup>^</sup>       | 0.19 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| Distal a 1DX y 1S                                     | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 1 (9%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| Proximal a 1DX y distal a 1S                          | 4 (40%) <sup>^</sup>      | 2 (18.1%) <sup>^</sup>       | 0.36 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| Proximal a 1S y distal a 1DX                          | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Trastornos de la conducción intraventricular</b>   |                           |                              |                        |
| Ninguno   | 6 (60%) <sup>^</sup>      | 10 (90.9%) <sup>^</sup>      | 0.14 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| BRIHH   | 0 (0%) <sup>^</sup>       | 1 (9%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| BRDHH   | 3 (30%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 0.09 (NS) <sup>ϕ</sup> |
| BFARIHH   | 1 (10%) <sup>^</sup>      | 0 (0%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>    |
| <b>Duración del complejo QRS (ms)</b>                 | 100 (95-120) <sup>o</sup> | 80 (80-80) <sup>o</sup>      | 0.004 (S) <sup>υ</sup> |
| <b>Descenso del segmento ST (mm)</b>                  | 3 (2-3) <sup>o</sup>      | 2.5 (2-3) <sup>o</sup>       | 0.76 (NS) <sup>υ</sup> |

**Tabla 5. Variables electrocardiográficas en la población de estudio.** Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>ϕ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>υ</sup>; Abreviaturas: 1DX Primer ramo diagonal; 1S Primer ramo septal; BFARIHH Bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His; BRDHH Bloqueo de rama derecha del haz de His;

BRIHH Bloqueo de rama izquierda del haz de His; ECG Electrocardiograma; NS No significativo; S Significativo.

Como se observa dentro de las características electrocardiográficas, solo la duración del complejo QRS en el grupo control fue mayor comparado con el grupo experimental. Esto se podría explicar debido a que presentaron mayor cantidad de pacientes con alteraciones en la conducción intraventricular. El resto de las características electrocardiográficas fueron comparables entre ambos grupos. Los pacientes se realizó el electrocardiograma dentro de los primeros 10 minutos, la mayor parte de los casos estuvo en ritmo sinusal, la derivación con máximo desnivel positivo del segmento ST fue la derivación V3 y el patrón electrocardiográfico definido por Engelen más común fue el patrón proximal al primer ramo diagonal y al primer ramo septal.

A continuación, en la tabla 6 se resumen las características de la terapia de reperfusión brindada a la población de estudio.

| Variable descriptiva  | Grupo control<br>(n=10)      | Grupo<br>experimental<br>(n=11) | Valor de p              |
|---|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Trombólisis</b>  | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 1 (9%) <sup>^</sup>             | 0.06 (NS) <sup>ϕ</sup>  |
| <b>Tiempo puerta-guía<br/>HCCMN Siglo XXI<br/>(minutos)</b> | 108.7±52.7*                  | 105.4±40.8*                     | 0.87 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>Tiempo total de<br/>isquemia (minutos)</b>               | 257.5 (143-448) <sup>ο</sup> | 429 (359-519) <sup>ο</sup>      | 0.083 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>Cantidad de medio de<br/>contraste empleado<br/>(mL)</b> | 175 (120-200) <sup>ο</sup>   | 180 (160-230) <sup>ο</sup>      | 0.49 (NS) <sup>υ</sup>  |
| <b>Segmento de la DA<br/>afectado</b>                       |                              |                                 |                         |
| Proximal  | 6 (60%) <sup>^</sup>         | 8 (72.7%) <sup>^</sup>          | 0.65 (NS) <sup>ϕ</sup>  |
| Medio   | 4 (40%) <sup>^</sup>         | 3 (27.2%) <sup>^</sup>          | 0.65 (NS) <sup>ϕ</sup>  |
| <b>Oclusión total aguda</b>                                 | 4 (40%) <sup>^</sup>         | 8 (72.7%) <sup>^</sup>          | 0.19 (NS) <sup>ϕ</sup>  |
| <b>Presencia de trombo<br/>intracoronario</b>               | 7 (70%) <sup>^</sup>         | 9 (81.8%) <sup>^</sup>          | 0.63 (NS) <sup>ϕ</sup>  |
| <b>Enfermedad de<br/>múltiples vasos</b>                    | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 6 (54.5%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>     |
| <b>Número de arterias<br/>enfermas</b>                      |                              |                                 |                         |
| 1   | 5 (50%) <sup>^</sup>         | 5 (45.4%) <sup>^</sup>          | 1 (NS) <sup>ϕ</sup>     |

|   |                      |                         |                        |
|---|----------------------|-------------------------|------------------------|
| 2   | 2 (20%) <sup>^</sup> | 4 (36.3%) <sup>^</sup>  | 0.63 (NS) <sup>φ</sup> |
| 3   | 3 (30%) <sup>^</sup> | 2 (18.1%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Localización de lesiones adicionales</b>       |                      |                         |                        |
| TCI   | 1 (10%) <sup>^</sup> | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| CD  | 6 (60%) <sup>^</sup> | 4 (36.3%) <sup>^</sup>  | 0.39 (NS) <sup>φ</sup> |
| CX  | 3 (30%) <sup>^</sup> | 5 (45.4%) <sup>^</sup>  | 0.65 (NS) <sup>φ</sup> |
| <b>Grado de estenosis de lesiones adicionales</b> |                      |                         |                        |
| CD <50%   | 2 (20%) <sup>^</sup> | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 0.21 (NS) <sup>φ</sup> |
| CD 50-70%   | 0 (0%) <sup>^</sup>  | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| CD >70%   | 4 (40%) <sup>^</sup> | 4 (36.3%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| CX <50%   | 0 (0%) <sup>^</sup>  | 1 (9%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| CX 50-70%   | 1 (10%) <sup>^</sup> | 1 (9%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| CX >70%   | 2 (20%) <sup>^</sup> | 3 (27.2%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Tipo de ICP realizada</b>                      |                      |                         |                        |
| ICP primaria                                      |                      |                         |                        |
| ICP farmacoinvasiva                               | 7 (70%) <sup>^</sup> | 10 (90.9%) <sup>^</sup> | 0.31 (NS) <sup>φ</sup> |
| sistemática precoz                                | 3 (30%) <sup>^</sup> | 1 (9%) <sup>^</sup>     | 0.31 (NS) <sup>φ</sup> |
| <b>Tipo de DES implantado</b>                     |                      |                         |                        |
| Everolimus  | 8 (80%) <sup>^</sup> | 9 (81.8%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Zotarolimus                                       | 1 (10%) <sup>^</sup> | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Sirolimus   | 1 (10%) <sup>^</sup> | 2 (18.1%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Número de stents implantados</b>               |                      |                         |                        |
| 1   | 8 (80%) <sup>^</sup> | 9 (81.8%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| 2   | 2 (20%) <sup>^</sup> | 2 (18.1%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Flujo TIMI previo a la ICP</b>                 |                      |                         |                        |
| TIMI 0  | 4 (40%) <sup>^</sup> | 8 (72.7%) <sup>^</sup>  | 0.19 (NS) <sup>φ</sup> |
| TIMI 1  | 1 (10%) <sup>^</sup> | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| TIMI 2  | 3 (30%) <sup>^</sup> | 3 (27.2%) <sup>^</sup>  | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| TIMI 3  | 2 (20%) <sup>^</sup> | 0 (0%) <sup>^</sup>     | 0.21 (NS) <sup>φ</sup> |
| <b>Uso de fármacos intracoronarios</b>            | 7 (70%) <sup>^</sup> | 6 (54.5%) <sup>^</sup>  | 0.65 (NS) <sup>φ</sup> |

**Tabla 6. Características de la terapia de reperfusión y hallazgos angiográficos en la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>ε</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>ψ</sup>; Abreviaturas: CD Coronaria derecha; CX Circunfleja; DA Descendente anterior; DES Stent liberador de fármacos (Drug eluting stent); HCCMN Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI; ICP Intervencionismo coronario percutáneo; NS No significativo; TCI Tronco coronario izquierdo.

Como se puede observar en la tabla anterior, no existieron diferencias entre ambos grupos de estudio. Dentro de lo destacable de la tabla anterior identificamos que el tiempo puerta-guía oscila entre los 105-108 minutos, mostrándose ligeramente mayor de lo recomendado en las guías internacionales, el segmento más afectado de la arteria descendente anterior es el segmento proximal, que la mayor parte de los pacientes presentó trombo intracoronario, la mitad de los pacientes presentó enfermedad de múltiples vasos siendo la arteria más frecuentemente afectada la arteria coronaria derecha (CD), siendo la mayor parte de ellas lesiones angiográficas significativas (estenosis >70%). La mayoría de los pacientes fue sometido a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primaria y se les colocó un solo stent, la mayoría de ellos se les implantó un stent liberador de fármacos (DES) de everolimus.

En la tabla 7 se describen las características del manejo de la población de estudio.

| Variable descriptiva  | Grupo control (n=10)       | Grupo experimental (n=11)  | Valor de p             |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| Días de estancia en UCIC                                    | 2 (2-3) <sup>o</sup>       | 2 (1-3) <sup>o</sup>       | 0.8 (NS) <sup>υ</sup>  |
| Días de estancia en hospitalización                         | 7.3±1.63*                  | 6.9±2.21*                  | 0.65 (NS) <sup>τ</sup> |
| Inicio de IECA  | 10 (100%) <sup>^</sup>     | 9 (81.8%) <sup>^</sup>     | 0.47 (NS) <sup>φ</sup> |
| Inicio de ARA II  | 1 (10%) <sup>^</sup>       | 1 (9%) <sup>^</sup>        | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Inicio de beta bloqueadores                                 | 8 (80%) <sup>^</sup>       | 11 (100%) <sup>^</sup>     | 0.21 (NS) <sup>φ</sup> |
| Inicio de ARM   | 4 (40%) <sup>^</sup>       | 6 (54.5%) <sup>^</sup>     | 0.66 (NS) <sup>φ</sup> |
| Aparición de insuficiencia cardíaca aguda intrahospitalaria | 6 (60%) <sup>^</sup>       | 6 (54.5%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Puntaje de TIMI   | 4.5 (3-5) <sup>o</sup>     | 6 (3-6) <sup>o</sup>       | 0.25 (NS) <sup>υ</sup> |
| Puntaje de GRACE  | 130 (104-145) <sup>o</sup> | 121 (112-139) <sup>o</sup> | 1 (NS) <sup>υ</sup>    |
| Puntaje de CRUSADE  | 32 (21-48) <sup>o</sup>    | 25 (23-48) <sup>o</sup>    | 0.94 (NS) <sup>υ</sup> |

**Tabla 7. Características del manejo hospitalario en la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>τ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney<sup>υ</sup>; Abreviaturas: ARA II Antagonista del receptor de angiotensina II; ARM Antagonistas de receptor de mineralocorticoides; IECA Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; NS No significativa; UCIC Unidad de cuidados intensivos cardiovasculares.

De la tabla anterior podemos demostrar que no existieron diferencias significativas entre las características evaluadas. La mediana de estancia en UCIC es de 2 días y la media de estancia en

hospitalización es de 7 días. La mayor parte de los pacientes durante la recolección de la información recibieron IECAs y beta bloqueadores, mientras que a cerca de la mitad se les inició antagonista del receptor de mineralocorticoides.

Haciendo énfasis en la presencia de enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos de algunos de los pacientes incluidos, de deben señalar los siguientes eventos. En 1 paciente del grupo experimental se sometió a un nuevo cateterismo cardíaco, donde se encontró una lesión no significativa (guiada por diámetros medidos por ultrasonido intravascular o *IVUS*, por sus siglas en inglés) en la arteria coronaria derecha. En 1 paciente se le realizó en segundo tiempo y previo a su egreso de su hospitalización índice, intervencionismo coronario percutáneo electivo exitoso con colocación de stent medicado (everolimus) en una lesión angiográficamente significativa en la arteria coronaria derecha. En 1 paciente del grupo experimental y en otro del grupo control (paciente que decidió abandonar el protocolo) se llevaron a cabo nuevos cateterismos cardíacos electivos por deterioro de clase funcional de CCS, evidenciando en ambos reestenosis intrastent con reducción de los diámetros lumbinales angiográficamente significativos; aún se encuentran pendientes nuevas sesiones médico-quirúrgicas para definir el tratamiento definitivo en ambos casos.

A continuación, a partir de la tabla 8, se mostrarán los datos y análisis obtenidos de la intervención en el estudio actual. En la tabla 8, se muestran las características de la población al momento de realizar los estudios ecocardiográficos.

| Variable descriptiva                   | Grupo control (n=10)     | Grupo dapaglifozina (n=11) | Valor de p             |
|--|--------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Sexo</b>                            |                          |                            |                        |
| Masculino                              | 9 (90%) <sup>^</sup>     | 9 (81.8%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| Femenino                               | 1 (10%) <sup>^</sup>     | 2 (18.1%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>Edad (años)</b>                     | 61.2±9.02 <sup>*</sup>   | 62.3±5.73 <sup>*</sup>     | 0.72 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Peso basal (kg)</b>                 | 77.0±13.01 <sup>*</sup>  | 73.2±15.64 <sup>*</sup>    | 0.56 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Talla (m)</b>                       | 1.66±0.11 <sup>*</sup>   | 1.66±0.08 <sup>*</sup>     | 0.85 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>SC (m<sup>2</sup>)</b>              | 1.86±0.17 <sup>*</sup>   | 1.78±0.19 <sup>*</sup>     | 0.36 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Hipertensión arterial sistémica</b> | 7 (70%) <sup>^</sup>     | 5 (45.4%) <sup>^</sup>     | 0.38 (NS) <sup>φ</sup> |
| <b>Diabetes mellitus</b>               | 4 (40%) <sup>^</sup>     | 5 (45.4%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>    |
| <b>TAS (mmHg)</b>                      | 112.8±20.06 <sup>*</sup> | 119.4±18.18 <sup>*</sup>   | 0.6 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>TAD (mmHg)</b>                      | 66.4±11.71 <sup>*</sup>  | 65.4±13.66 <sup>*</sup>    | 0.9 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>FC (lpm)</b>                        | 84±17.2 <sup>*</sup>     | 79.4±20.74 <sup>*</sup>    | 0.59 (NS) <sup>τ</sup> |

**Tabla 8. Características basales de la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con *media±desviación estándar*\*; las variables cualitativas se resumieron con *frecuencias absolutas (frecuencias relativas)*<sup>^</sup>; el valor de *p* se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *t* de Student<sup>τ</sup>; Abreviaturas: IMC Índice de masa corporal; NS No significativo; SC Superficie corporal.

Se muestra en la tabla 9, los datos obtenidos en el ecocardiograma transtorácico basal en la población de estudio.

| Variable ecocardiográfica basal             | Grupo control (n=10)          | Grupo dapagliflozina (n=11) | Valor de p              |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Ventana acústica adecuada</b>            | 10 (100%) <sup>^</sup>        | 10 (90.9%) <sup>^</sup>     | 1 (NS) <sup>φ</sup>     |
| <b>VTDVI 3D (mL)</b>                        | 95.66±14.73*                  | 107.7±19.33*                | 0.149 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>VTSVI 3D (mL)</b>                        | 53.55±14.68*                  | 63.6±13.63*                 | 0.14 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>FEVI 3D (%)</b>                          | 44.8±8.58*                    | 43.4±9.17*                  | 0.72 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>SGL (%)</b>                              | -10.74±2.45*                  | -11.0±3.6*                  | 0.85 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>Eficiencia miocárdica (%)</b>            | 83.5±5.83*                    | 82.6±10.2*                  | 0.81 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>Índice de trabajo miocárdico (mmHg%)</b> | 840.4±261.14*                 | 918.9±375.35*               | 0.593 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Trabajo constructivo (mmHg%)</b>         | 1058.2±342.78*                | 1126.8±348.01*              | 0.66 (NS) <sup>τ</sup>  |
| <b>Trabajo desperdiciado (mmHg%)</b>        | 140.5 (109-225) <sup>o</sup>  | 163 (117-245) <sup>o</sup>  | 0.62 (NS) <sup>υ</sup>  |
| <b>Onda E (cm/s)</b>                        | 65.6±15.11*                   | 60.9±13.22*                 | 0.457 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Onda A (cm/s)</b>                        | 82.4 (72-94) <sup>o</sup>     | 76 (67-87) <sup>o</sup>     | 0.417 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>Relación E/A</b>                         | 0.8±0.17*                     | 0.8±0.24*                   | 0.991 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Relación E/E'</b>                        | 10.05 (7.9-10.6) <sup>o</sup> | 9.8 (8.0-10.3) <sup>o</sup> | 0.624 (NS) <sup>υ</sup> |
| <b>VMax IT (m/s)</b>                        | 2.45±0.6*                     | 2.6±0.31*                   | 0.949 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>LAVI (mL/m<sup>2</sup>)</b>              | 23.14±8.85*                   | 21.41±7.79*                 | 0.648 (NS) <sup>τ</sup> |
| <b>Grado de disfunción diastólica</b>       |                               |                             |                         |
| Grado I                                     | 8 (80%) <sup>^</sup>          | 11 (100%) <sup>^</sup>      | 0.214 (NS) <sup>φ</sup> |
| Grado II                                    | 1 (10%) <sup>^</sup>          | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>     |
| Grado III                                   | 0 (0%) <sup>^</sup>           | 0 (0%) <sup>^</sup>         | 1 (NS) <sup>φ</sup>     |

**Tabla 9. Características ecocardiográficas basales de la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con *media±desviación estándar*\*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con *mediana (rango intercuartílico)*<sup>o</sup>; las variables cualitativas se resumieron con *frecuencias absolutas (frecuencias relativas)*<sup>^</sup>; el valor de *p* se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *t* de Student<sup>τ</sup>; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *U* de Mann Whitney<sup>υ</sup>; Abreviaturas: 3D Tercera dimensión; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IT Insuficiencia tricuspídea;

LAVI Volumen indexado de la aurícula izquierda; NS No significativo; SGL Deformación global longitudinal (strain global longitudinal); VMax Velocidad máxima; VTDVI Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Como se puede observar, no existieron diferencias estadísticamente significativas por ecocardiograma basal en la población de estudio. Dentro de la interpretación de los resultados del ecocardiograma basal se observa que la totalidad de los pacientes presenta algún grado de disfunción diastólica y que la mayor proporción de los pacientes presenta daño miocárdico ligero.

Tras 6 meses de seguimiento, 1 pacientes del grupo experimental y 2 pacientes del grupo experimental perdieron el seguimiento. Dentro del grupo de pacientes intervenidos con dapagliflozina, 1 de ellos desarrolló intolerancia al fármaco (síntomatología gastrointestinal) por lo que abandonó el protocolo, en 1 paciente no se logró obtener una ventana ecocardiográfica adecuada para la evaluación completa y otros 2 pacientes aún se encuentran en seguimiento con plan de reevaluación en el mes de enero de 2022. En el grupo control, a 1 paciente no se logró contactar posterior a su egreso hospitalario, otro paciente decidió abandonar el protocolo debido a problemas familiares y otros 2 pacientes aún se encuentran activos en el estudio con plan de reevaluación para los meses de enero y febrero de 2022. Con base en lo previo, solo se realizó ecocardiograma de control a los 6 meses a 6 pacientes del grupo control (60% de la muestra inicial) y 7 pacientes del grupo experimental (63.6% de la muestra inicial). A continuación, en la tabla 10 se muestran las características ecocardiográficas en el control a 6 meses.

| Variable ecocardiográfica a 6 meses             | Grupo control (n=6) | Grupo dapagliflozina (n=7) | Valor de p              |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| VTDVI 3D (mL)                                   | 125.66±15.51*       | 108.14±29.66*              | 0.221 (NS) <sup>τ</sup> |
| VTSVI 3D (mL)                                   | 68±9.69*            | 55.71±16.57*               | 0.139 (NS) <sup>τ</sup> |
| FEVI 3D (%)                                     | 46±2.82*            | 48.57±4.42*                | 0.247 (NS) <sup>τ</sup> |
| SLG (%)   | -13.4±2.02*         | -15.25±2.38*               | 0.164 (NS) <sup>τ</sup> |
| Eficiencia miocárdica global (%)                | 89.83±4.62*         | 90.42±5.47*                | 0.83 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Índice de trabajo miocárdico global (mmHg%)     | 1048.66±330.13*     | 1460±512.02*               | 0.119 (NS) <sup>τ</sup> |
| Trabajo miocárdico constructivo global (mmHg%)  | 1296±416.75*        | 1685.57±542.67*            | 0.18 (NS) <sup>τ</sup>  |
| Trabajo miocárdico desperdiciado global (mmHg%) | 122±62.78*          | 128.42±45.16*              | 0.83 (NS) <sup>υ</sup>  |

|                                       |                                   |                                     |                               |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Onda E (cm/s)</b>                  | 80.83±17.31*                      | 73.42±15.89*                        | 0.438 (NS) <sup>τ</sup>       |
| <b>Onda A (cm/s)</b>                  | <b>57.16±17.04*</b>               | <b>90.71±24.09*</b>                 | <b>0.015 (S) <sup>τ</sup></b> |
| <b>Relación E/A</b>                   | <b>1.2 (1.16-2.1)<sup>o</sup></b> | <b>0.87 (0.64-1.08)<sup>o</sup></b> | <b>0.008 (S) <sup>υ</sup></b> |
| <b>Relación E/E'</b>                  | 12.55 (9.67-13.0) <sup>o</sup>    | 8.11 (7.6-9.2) <sup>o</sup>         | 0.073 (NS) <sup>υ</sup>       |
| <b>VMax IT (m/s)</b>                  | 2.55±0.59*                        | 2.29±0.39*                          | 0.368 (NS) <sup>τ</sup>       |
| <b>LAVI (mL/m<sup>2</sup>)</b>        | <b>38.05±6.72*</b>                | <b>27.75±9.51*</b>                  | <b>0.049 (S) <sup>τ</sup></b> |
| <b>Grado de disfunción diastólica</b> |                                   |                                     |                               |
| Grado I                               | 4 (80%) <sup>^</sup>              | 7 (100%) <sup>^</sup>               | 0.19 (NS) <sup>φ</sup>        |
| Grado II                              | 0 (10%) <sup>^</sup>              | 0 (0%) <sup>^</sup>                 | 1 (NS) <sup>φ</sup>           |
| Grado III                             | 2 (0%) <sup>^</sup>               | 0 (0%) <sup>^</sup>                 | 0.46 (NS) <sup>φ</sup>        |

**Tabla 910 Características ecocardiográficas a 6 meses en la población de estudio.** *Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher<sup>φ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student<sup>τ</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann Whitney<sup>υ</sup>; Abreviaturas: 3D Tercera dimensión; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IT Insuficiencia tricuspídea; LAVI Volumen indexado de la aurícula izquierda; NS No significativo; S Significativo; SGL Deformación global longitudinal (strain global longitudinal); VMax Velocidad máxima; VTDVI Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.*

Como puede observarse en la tabla 9, sí existieron diferencias estadísticamente significativas en parámetros de función diastólica entre el grupo control y el grupo de dapagliflozina. El valor de la onda A del patrón de llenado transmitral se encontró significativamente más elevado en la población tratada con dapagliflozina, lo cual generó una reducción en la relación E/A al comparar ambos grupos, consecuentemente, se observa un volumen indexado de la aurícula izquierda (LAVI) significativamente menor en el grupo de dapagliflozina comparado con el grupo control. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de función sistólica, las medias son mayores en el grupo tratado con dapagliflozina.

En la tabla 11, se hace la comparación entre los parámetros ecocardiográficos basales y a 6 meses en ambas ramas de tratamiento, para ello solo se tomaron en consideración los valores de la población de estudio en quienes se realizaron ambas mediciones.

| Variable ecocardiográfica a 6 meses | Grupos  | Basal        | 6 meses       | Valor de p              |
|-------------------------------------|---------|--------------|---------------|-------------------------|
| VTDVI 3D (mL)                       | Control | 98.83±13.48* | 125.66±15.51* | 0.0049 (S) <sup>T</sup> |

|   |                |                                    |                                   |                                 |
|---|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
|   | Dapagliflozina | 123 (89-129) <sup>o</sup>          | 101 (89-124) <sup>o</sup>         | p>0.05 (NS) <sup>ω</sup>        |
| VTSVI 3D (mL)                                   | Control        | 56.5±14.19*                        | 68±9.69*                          | 0.063 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | <b>68.28±12.29*</b>                | <b>55.71±16.57*</b>               | <b>0.027 (S)<sup>T</sup></b>    |
| FEVI 3D (%)                                     | Control        | 43.5±9*                            | 46±2.82                           | 0.51 (NS) <sup>T</sup>          |
|   | Dapagliflozina | <b>40.28±8.75*</b>                 | <b>48.57±4.42</b>                 | <b>0.024 (S)<sup>T</sup></b>    |
| SLG (%)   | Control        | -9.46±1.88*                        | -13.4±2.02*                       | <b>0.02 (S)<sup>T</sup></b>     |
|   | Dapagliflozina | <b>-10.14±3.54*</b>                | <b>-15.25±2.38*</b>               | <b>0.0014 (S)<sup>T</sup></b>   |
| Eficiencia miocárdica global (%)                | Control        | 82.3±5.53*                         | 89.83±4.62*                       | 0.083 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | <b>86 (72-87)<sup>o</sup></b>      | <b>91 (85-95)<sup>o</sup></b>     | <b>&lt;0.05 (S)<sup>ω</sup></b> |
| Índice de trabajo miocárdico global (mmHg%)     | Control        | 729.33±187.13*                     | 1048.66±330.13*                   | 0.071 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | <b>850.71±364.83*</b>              | <b>1460.57±512.02*</b>            | <b>0.024 (S)<sup>T</sup></b>    |
| Trabajo miocárdico global constructivo (mmHg%)  | Control        | 936±336.61*                        | 1296±416.75*                      | 0.141 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | <b>1060.85±353.37*</b>             | <b>1685.57±542.67*</b>            | <b>0.022 (S)<sup>T</sup></b>    |
| Trabajo miocárdico goblal desperdiciado (mmHg%) | Control        | 114 (109-225) <sup>o</sup>         | 121 (85-176) <sup>o</sup>         | >0.05 (NS) <sup>ω</sup>         |
|   | Dapagliflozina | <b>170 (132-312)<sup>o</sup></b>   | <b>117 (97-165)</b>               | <b>&lt;0.05 (S)<sup>ω</sup></b> |
| Onda E (cm/s)                                   | Control        | 66.5±12.62*                        | 80.83±17.31*                      | 0.061 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | 62 (51-69) <sup>o</sup>            | 72 (60-78) <sup>o</sup>           | >0.05 (NS) <sup>ω</sup>         |
| Onda A (cm/s)                                   | Control        | <b>74.46±13.13*</b>                | <b>57.16±17.04*</b>               | <b>0.048 (S)<sup>T</sup></b>    |
|   | Dapagliflozina | 76±9.81*                           | 90.71±24.09*                      | 0.175 (NS) <sup>T</sup>         |
| Relación E/A                                    | Control        | <b>0.82 (0.8-0.92)<sup>o</sup></b> | <b>1.2 (1.16-2.1)<sup>o</sup></b> | <b>&lt;0.05 (S)<sup>ω</sup></b> |
|   | Dapagliflozina | 0.83±0.27*                         | 0.85±0.21*                        | 0.95 (NS) <sup>T</sup>          |
| Relación E/E'                                   | Control        | 9.81±2.14*                         | 12.04±3.59*                       | 0.074 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | 9.8 (7.8-10.4) <sup>o</sup>        | 8.11 (7.6-9.2) <sup>o</sup>       | >0.05 (NS) <sup>ω</sup>         |
| VMax IT (m/s)                                   | Control        | 2.71±0.54*                         | 2.55±0.59*                        | 0.368 (NS) <sup>T</sup>         |
|   | Dapagliflozina | 2.62±0.4*                          | 2.29±0.39*                        | 0.245 (NS) <sup>T</sup>         |
| LAVI (mL/m <sup>2</sup> )                       | Control        | <b>25.3±9.97*</b>                  | <b>38.05±6.72*</b>                | <b>0.013 (S)<sup>T</sup></b>    |
|   | Dapagliflozina | 22.42±8.32*                        | 27.75±9.51*                       | 0.154 (NS) <sup>T</sup>         |

**Tabla 11. Comparación entre las características basales y a los 6 meses en la población de estudio.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar\*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student para grupos dependientes<sup>T</sup>; el valor de p se obtuvo con la prueba de Wilcoxon<sup>ω</sup>; Abreviaturas: 3D Tercera dimensión; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IT Insuficiencia tricuspídea;

LAVI Volumen indexado de la aurícula izquierda; NS No significativo; S Significativo; SGL Deformación global longitudinal (strain global longitudinal); VMax Velocidad máxima; VTDVI Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Como se observa en los resultados de la tabla 11, en relación con el objetivo principal del estudio, se demostró que el grupo de tratamiento con dapagliflozina presentó una mejoría de la deformación global longitudinal (SLG) mayor de 3 unidades porcentuales (diferencia de medias entre SLG basal y a 6 meses de 5.11%) con una notable significancia estadística ( $p=0.001$ ).

Con relación a los objetivos secundarios, se puede observar valores significativamente superiores de FEVI 3D y de trabajos miocárdicos de la población experimental comparados con la población control.

Con relación a otras variables ecocardiográficas que se lograron obtener en las mediciones basales y de seguimiento, se observa que el uso de dapagliflozina disminuyó el volumen telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) de forma significativa ( $p=0.027$ ), mientras que el grupo control presentó un aumento significativo del volumen telediastólico (VTD) del VI ( $p=0.004$ ). Otros de los parámetros de función sistólica además del SGL presentaron mejoría con el uso de dapagliflozina a 6 meses como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI;  $p=0.024$ ), la eficiencia miocárdica ( $p<0.05$ ) y el índice de trabajo miocárdico ( $p=0.024$ ) y el trabajo constructivo ( $p=0.022$ ), mientras que redujo el trabajo desperdiciado ( $p<0.05$ ), efectos no observados en el grupo control. Analizando los parámetros de función diastólica, el grupo control mostró un incremento significativo del valor de la onda A ( $p=0.048$ ) y del volumen indexado de la aurícula izquierda (0.013), mientras que los pacientes del grupo tratado con dapagliflozina no presentaron incremento en el volumen indexado de la aurícula izquierda. La velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea (VMax IT) ni la relación E/E' presentaron diferencias significativas entre los parámetros basales y a 6 meses. Si bien los anteriores resultados no se encuentran dentro de los objetivos del presente estudio, es de relevancia hacer notar el comportamiento de los volúmenes del ventrículo izquierdo, relacionados con el remodelado cardíaco posterior a un infarto de miocardio (variables estudiadas en el ensayo clínico del cual se desprende este estudio), y la función diastólica, que forma también parte importante dentro de los desenlaces clínicos de los pacientes post infartados y que merece un abordaje especial.

Un hallazgo relevante para exponer dentro del seguimiento de la población fue que en 1 paciente del grupo control se evidenció un grado moderado de insuficiencia mitral (valvulopatía no presente en el ecocardiograma basal) asociado a una disfunción diastólica grado 3, requiriendo ajuste al tratamiento farmacológico.

Con los presentes resultados, tomando como referencia la media a 0 (-10.14) y 6 meses (-15.25), el valor promedio de la desviación estándar de ambos grupos de 2.96, un valor de alfa de 0.05 y un total de 6 pacientes en cada grupo de comparación, se calculó un poder estadístico del 85%, lo cual fue superior al valor propuesto de forma inicial (80%).

## XIV. DISCUSIÓN

Los síndromes coronarios agudos son la principal causa de morbimortalidad en nuestro país y en la civilización occidental en general. Después del advenimiento de las terapias de reperfusión (farmacológicas y mecánicas) con base en tiempos y registros estandarizados a nivel internacional, se ha logrado disminuir de manera drástica los sucesos fatales consecuencia de esta patología cardiovascular aterotrombótica. Sin embargo, una vez que se logra reperfundir el miocardio, inician una serie de eventos que llevan a que el paciente desarrolle insuficiencia cardíaca como secuela del infarto. La principal causa de ello, el remodelado cardíaco adverso.

Uno de los determinantes clínicos del remodelado cardíaco es la disfunción sistólica. Cerca de la mitad de los pacientes con IAM presentan cierto grado de disfunción sistólica y una cuarta parte desarrollan el síndrome de insuficiencia cardíaca. Se ha encontrado en múltiples cohortes, que los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) son más frecuentes en el grupo de pacientes con función sistólica deteriorada, con asociación a desenlaces fuertes, como la muerte por causa cardiovascular, reinfartos y hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Existen ya fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención del remodelado cardíaco adverso, específicamente los beta bloqueadores y los IECA/ARAII y de ellos, los beta bloqueadores han demostrado cierto grado de beneficio con respecto a la función sistólica, medida principalmente por FEVI. Sin embargo, la incidencia aún importante de ICC hace sugerir que existe aún una laguna en el tratamiento preventivo anti remodelado. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 se han estudiado como fármacos prometedores la patología cardiovascular. De hecho, la última guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, publicada recientemente en el año 2021, ya posiciona a los iSGLT2 como nivel 1 en el tratamiento de insuficiencia cardíaca; incluso la empagliflozina ha demostrado ser la única terapia que ha mejorado desenlaces clínicos en pacientes con IC de FEVI preservada.

Los mecanismos que proponen por los cuales los iSGLT2 prometen ayudar a la función sistólica y contractilidad miocárdica, principalmente en la fase aguda de un infarto agudo de miocardio, son el bloqueo del receptor NHE-1 y con ello disminuyendo los niveles de sodio y calcio en el citosol llevando a un incremento de la concentración de  $Ca^{+}$  mitocondrial. También se ha observado una disminución en la infraexpresión del SERCA2a en el tejido periinfarto, ayudando a la contractilidad cardíaca.

Acerca del objetivo primario, se demostró que la intervención con dapagliflozina se asoció a un incremento estadísticamente significativo del valor de SLG con respecto al grupo control. En términos de valores absolutos, se encontró que ambos grupos cumplieron el incremento definido para mejoría de función sistólica. Si bien es cierto que ambos grupos, en los cuales no hubo diferencias estadísticas con respecto a la terapia médica óptima recomendada actualmente, se evidenció esta mejoría, también es necesario aclarar que aún no se ha objetivado el valor delta de referencia para mejoría de SLG en pacientes post infartados. Es con esto, y observando los hallazgos que inclinan significativamente la balanza hacia el uso de dapagliflozina, que estamos ante una oportunidad para poder definir el punto de corte de delta SLG haciendo a futuro, un análisis con respecto a los otros parámetros de función sistólica evaluados.

Empleando los valores absolutos de SLG de ambos grupos, la población tratada con el iSGLT2 muestra cifras superiores a aquellas que se han estudiado como pronóstico en desenlaces clínicos ( $-15.25 \pm 2.38$  vs  $-13.4 \pm 2.02$ ), ya sea  $>-14\%$  representando un riesgo mayor del desenlace combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, SLG  $>-15\%$  como pronóstico para remodelado cardíaco adverso y  $>-15.1\%$  asociado a 5 veces mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y a 2 veces mayor riesgo de reinfarto, revascularización y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Con respecto a la FEVI 3D, es importante señalar hallazgos importantes en el estudio. Primero, si bien se observa que la FEVI 3D no presentó un valor de la media para ser definido globalmente como mejoradores, el grupo experimental comparado con el grupo control, presentó un incremento relativo de hasta una 20.5% vs un 5.7% en el seguimiento a 6 meses. Se observó un incremento  $>10\%$  de puntos porcentuales en 4 de los 6 pacientes evaluados del grupo intervenido; de los 2 pacientes que no presentaron como mejoradores de FEVI, uno presentó un incremento del 6% y otro paciente tuvo decremento de 6% de la FEVI basal. Este último caso es importante analizarlo, ya que la paciente en cuestión cuenta con antecedente de haber sido sometido a un segundo cateterismo cardiaco durante su hospitalización índice, donde se evaluó una lesión coronaria en la arteria coronaria derecha, la cual en área de referencia guiada por IVUS, no fue significativa. Con respecto al apega a su tratamiento, fue la única paciente del grupo de tratamiento que comenta haber cursado con intermitencia en su ingesta secundario a infecciones de vías urinarias de repetición. La paciente, desde el último mes del seguimiento, ha cursado con deterioro de clase funcional por disnea de medianos esfuerzos. Teniendo a consideración lo previo comentado, a pesar de que no se logró un incremento  $\geq 10\%$  de FEVI basal y a 6 meses en la intervención, se logró un incremento absoluto estadísticamente significativo con respecto al grupo control (8.29% vs 2.5%,  $p=0.024$ ), mayor a la media esperada ( $>8.1\%$ ) en las cohortes

más grandes de evaluación y seguimiento de parámetros de función sistólica a 12 meses siguiendo la terapia médica óptima estandarizada en las más actuales guías de práctica clínica internacionales.

Dentro del grupo control, hubo 2 pacientes que de igual manera se presentaron con decremento del valor de FEVI con respecto al basal. De estos pacientes, no se encuentra documentada la existencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Comentando los valores de FEVI absolutos ( $48.57 \pm 4.42$  vs  $46 \pm 2.82$ ), se encontró que el grupo de tratamiento se comportó con valores que superan a aquellos que se han estudiado como referencia como pronóstico para remodelado adverso.

Con relación a la eficiencia global del trabajo miocárdico, se observó de igual manera una diferencia significativa del grupo experimental comparado con el grupo control, aunque el valor absoluto para ambos grupos no representa riesgos de desenlaces clínicos (ambos grupos con valores  $>86\%$ ) según la evidencia científica en la literatura actual.

Se ha encontrado que un factor que apoya la recuperación de la función sistólica post infarto es la misma función diastólica. Poulsen et al, describieron que la disfunción diastólica temprana al IAM se asocia a una incidencia mayor de remodelado adverso y de insuficiencia cardíaca congestiva. En un metaanálisis (MeRGE-AMI) de 12 ensayos clínicos de seguimiento de pacientes posterior a un IAM, encontró que la presencia de un patrón de llenado transmitral restrictivo (definido por la relación  $E/A \geq 2$  y el tiempo de desaceleración de la onda E  $< 160$  ms) fue un fuerte predictor de mortalidad. (24)

Con base en los hallazgos de este estudio, es alentador la propuesta que de este se deriva. El inicio temprano de dapagliflozina resulta en mejoría estadísticamente significativa de parámetros de función sistólica, que conocemos que tienen repercusión clínica y en desenlaces fuertes, como mortalidad por causa cardiovascular. Teniendo en consideración que solo se ha evaluado población mexicana, hace que este protocolo tenga un peso importante en futuras decisiones en el tratamiento de pacientes mexicanos post infartados revascularizados de manera exitosa.

## **XV. LIMITACIONES**

Se trata de un estudio monocéntrico, observacional, prospectivo, comparativo y de cohortes que, si bien demuestra resultados alentadores que se inclinan hacia una mejoría significativa en todos los parámetros evaluados de función sistólica, y algunos de función diastólica, su diseño no está establecido aún para que este sea el objetivo primario de la intervención.

De momento, la poca población reclutada hace tomar los resultados con reserva, sin embargo, la clara tendencia en los hallazgos hacen pensar que conforme se recluten y se intervengan más pacientes, se logrará confirmar el beneficio del inicio temprano de la dapagliflozina en post infartados, La inclusión exclusiva de pacientes con reperfusión exitosa de infartos por oclusión de la arteria descendente anterior puede orientar a que el beneficio sólo se encuentra en esta población.

## XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers*. 2020;: p. 1–21.
2. Minatoguchi S. *Cardioprotection Against Acute Myocardial Infarction*. 2019.
3. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ. Left ventricular remodelling after ST-segment elevation myocardial infarction: sex differences and prognosis. *Esc Heart Fail*. 2020; 7: p. 474–81.
4. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart*. 2005; II: p. ii7-9.
5. Lee SH, Lee SR, Rhee KS, Chae JK. Usefulness of Myocardial Longitudinal Strain in Prediction of Heart Failure in Patients with Successfully Reperfused Anterior Wall ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2019 October; 49(10): p. 960-972.
6. Pfeffer MA BE, Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: p. 1161–72.
7. van del Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *Jacc Heart Fail*. 2019; 8: p. 131-40.
8. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautiere K. Left ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction in Modern Clinical Practice (from the REmodelage VEentriculaire [REVE] Study Group). *Am J Cardiol*. 2006; 98: p. 1144-9.
9. Rodriguez Palomares JF, Gavara J, Ferreira González I, Valente F. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12: p. 2445-56.
10. Lopes RD, Pieper KS, Stevens SR, Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA. Predicting Outcomes Over Time in Patients With Heart Failure, Left Ventricular Systolic Dysfunction, or Both Following Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
11. Carrillo S, Zhang Y, Fay R, Angioi M, Vincent J. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction —differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Archives of cardiovascular disease*. 2014; 107: p. 149-57.
12. Im MS, Kim HL, Kim SH, Lim WH. Different prognostic factors according to left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2016; 221: p. 90-6.
13. Rott D, Behar S, Feinberg MS, Boyko V, Mandelzweig L, Kaplinsky E. Improved survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures. *Am. Heart Journal*. 2001; 141: p. 267-76.

14. Arnold AE, Simoons ML, Detry JM, von Essen R, van de Werf R. Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: is there a need for coronary angiography? European Cooperative Study group. *Eur Heart J.* 1993; 14: p. 306-15.
15. Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Network Open.* 2018; 1(4).
16. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD. The Relationships of Left Ventricular Ejection Fraction, End-Systolic Volume Index and Infarct Size to Six-Month Mortality After Hospital Discharge Following Myocardial Infarction Treated by Thrombolysis. *JACC.* ; 39(1): p. 30-6.
17. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018 February; 11(2): p. 260-74.
18. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovascular Ultrasound.* 2019.
19. Fabijanovic D, Milicic D, Clkes M. Left Ventricular Size and Ejection Fraction. Are They Still Relevant? *Heart Failure Clin.* 2019; 15: p. 147-58.
20. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC.* 2012 May; 59(20): p. 799-808.
21. Chang SA, Lee SC, Kim EY, Hahm SH, Yang SY. Feasibility of Single-Beat Full-Volume Capture Real-Time Three-Dimensional Echocardiography and Auto-Contouring Algorithm for Quantification of Left Ventricular Volume: Validation with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2011 August; 24(8).
22. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. The Authors. *Echocardiography.* 2013.
23. Thavendiranathan P. Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Real-Time Full-Volume 3D Transthoracic Echocardiography to Measure LV Volumes and Systolic Function. A Fully Automated Endocardial Contouring Algorithm in Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation. *Jacc Cardio Imag.* 2012; 5(3).
24. Parodi G, Memisha G, Carrabba N, Signorini U. Prevalence, predictors, time course, and long-term clinical implications of left ventricular functional recovery after mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007 December; 15(100).
25. Badano LP, Lang RM, Mor Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015 January; 28(1).

26. Roemer S, Jaglan A, Santos D, Umland M. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021.
27. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European Heart Journal*. 2012; 33: p. 724-33.
28. Ivanov SI, Alekhin MN. Myocardial work in assessment of left ventricular systolic function. *Kardiologija*. 2020 May.
29. Lustosa R, Butcher S, van der Bijl P, El Mahdiui M. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency and Long-Term Prognosis in Patients After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021; 4:e012072.
30. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Ilardi F. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014 June; 15.
31. El Mahdiui M, van der Bijl P, Abou R, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Healthy Individuals and Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 September; 32(9): p. 1120-27.
32. Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, Skulstad H. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 November; 16(11): p. 1247-55.
33. Edwards NF, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 August; 32(8): p. 947-57.
34. Butcher SC, Lustosa RP, Abou R, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Prognostic implications of left ventricular myocardial work index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. .
35. Sahiti F, Morbach C, Cejka V, Tiffe T, Wagner M, Eichner FA. Impact of cardiovascular risk factors on myocardial work—insights from the STAAB cohort study. *Journal of Human Hypertension*. 2021.
36. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle Valle T, Aakhus S. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci*. 2007; 113: p. 287-96.
37. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen U. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2365-73).
38. Chung H. Myocardial Longitudinal Strain in Prediction of Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2019 October; 49(10): p. 973-74.

39. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014; 100: p. 1673-80.
40. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021 April; 27(4).
41. Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients with a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2017 June; 10(6).
42. Baron T, Christersson C, Hjorthén G. Changes in global longitudinal strain and left ventricular ejection fraction during the first year after myocardial infarction: results from a large consecutive cohort. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017.
43. Emer J, Hoogslag G, Leong D. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(74-81).
44. Antoni ML, Sjoerd M, Atary J. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010; 31(2006-20013).
45. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *Jacc Basic Transl Sci*. 2020; 5: p. 632-44.
46. Oshima H, Miki T, et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolomes and Antioxidants in Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019 March; 368: p. 524-34.
47. Lehrke M. SGLT2 Inhibition Changing What Fuels the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: p. 1945-7.
48. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zuurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochimica Et Biophysica Acta Bba - Mol Basis Dis*. 2020; 1866.
49. Lu Q, Liu J, Li X, Sun , et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2019; 501.
50. Goerg J, Sommerfeld M, Greiner B, et al. Low-Dose Empagliflozin Improves Systolic Heart Function after Myocardial Infarction in Rats: Regulation of MMP9, NHE1, and SERCA2a. *Int J Mol Sci*. 2021; 22.
51. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na. *Diabetologia*. 2017; 60: p. 568-73.

52. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Bio Med.* 2017; 104: p. 298-310.
53. McMurray JJV, Solomon SD, Izucchi SE, Køber L, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): p. 1995-2008.
54. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(6).

## XVII. ANEXOS.

### XIV. A. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

|   |  |
|---|--|
| Nombre del estudio:   | Efecto de dapagliflozina en la función sistólica ventricular izquierda de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST   |
| Patrocinador externo (si aplica):                             | No aplica  |
| Lugar y fecha:  | México, D. F. Julio 2021 – Diciembre 2022  |
| Número de registro:   | R-2020-3604-037  |
| Justificación y objetivo del estudio:                         | <p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada infarto al miocardio. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.</p> <p>El objetivo del estudio realizarle un estudio de ecocardiografía transtorácica basal y los 6 meses para valorar la función de su corazón, paralelo con el ensayo clínico "Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST", del cual usted ya es participante.</p>  |
| Procedimientos:   | <p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Usted acudirá al servicio de Gabinetes y Ecocardiografía que se encuentra en el primer piso del Hospital de Cardiología. Usted estará acostado y en reposo, la mayoría del estudio en decúbito lateral izquierdo. El operador del estudio colocará un transductor sobre su pecho en sitios específicos, así como en su abdomen superior y obtendrá imágenes de su corazón y realizará mediciones especiales. El operador podrá modificar su posición de acuerdo con las necesidades para la obtención de las imágenes de mejor calidad. A los 6 meses, se le repetirá el ecocardiograma transtorácico completo.</p> <p>Este procedimiento es agregado a los procedimientos que será también participe como parte del ensayo clínico "Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST"</p> |
| Posibles riesgos y molestias:                                 | El estudio no le confiere riesgos, es un estudio de gabinete no invasivo que emplea ondas de ultrasonido que posteriormente son captadas por un transductor y modificadas por un ordenador para poder representarlas de manera gráfica en un monitor.  |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: | Usted no recibirá un beneficio directo o pago por participar en el estudio, sin embargo, los resultados de esta investigación podrían aportar información importante para personas que, como usted, se enfermen del corazón.   |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:   | Los resultados de los estudios no serán entregados en forma rutinaria, sin embargo, si usted desea conocerlos, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición. Usted recibirá en todo momento el tratamiento óptimo para su enfermedad.   |
| Participación o retiro:                                       | La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.  |
| Privacidad y confidencialidad:                                | En ningún momento se usará su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.   |

En caso de colección de material biológico (si aplica):

|                          |
|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> |

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica

Beneficios al término del estudio:

No recibirá pago por su participación, sin embargo, los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que, como usted, se enfermen del corazón

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico. IMSS, Matrícula: 98380908. UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI. Teléfono: 55 3115 6412, [betuel.ivey@gmail.com](mailto:betuel.ivey@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## XIV. C. Ficha de recolección de datos ecocardiograma transtorácico

DAPA-CMR-AMI

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

|                              |  |              |                        |
|------------------------------|--|--------------|------------------------|
| <b>INICIALES DE PACIENTE</b> |  |              |                        |
| <b>NSS</b>                   |  |              |                        |
| <b># de paciente</b>         |  | <b>Sexo</b>  | <b>Edad</b>            |
| <b>Cama</b>                  |  | <b>Fecha</b> | <b>Día post evento</b> |
| <b>Diagnóstico</b>           |  |              |                        |

|                  |  |                  |  |                            |  |
|------------------|--|------------------|--|----------------------------|--|
| <b>Peso (kg)</b> |  | <b>Talla (m)</b> |  | <b>ASC (m<sup>2</sup>)</b> |  |
|------------------|--|------------------|--|----------------------------|--|

|                           |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|
| <b>SIV (mm)</b>           |  | <b>EFICIENCIA MIOCÁRDICA (%)</b>         |  |
| <b>PP (mm)</b>            |  | <b>ÍNDICE TRABAJO MIOCÁRDICO (mmHg%)</b> |  |
| <b>DDVI (mm)</b>          |  | <b>TRABAJO CONSTRUCTIVO (mmHg%)</b>      |  |
| <b>DSVI (mm)</b>          |  | <b>TRABAJO DESPERDICIADO (mmHg%)</b>     |  |
| <b>VTDVI BIPLANO (ml)</b> |  | <b>ONDA E (m/s)</b>                      |  |
| <b>VTSVI BIPLANO (ml)</b> |  | <b>ONDA A (m/s)</b>                      |  |
| <b>FEVI BIPLANO (%)</b>   |  | <b>REL E/A</b>                           |  |
| <b>VTDVI 3D (ml)</b>      |  | <b>E' PROMEDIO (cm/s)</b>                |  |
| <b>VTSVI 3D (ml)</b>      |  | <b>REL E/E'</b>                          |  |
| <b>FEVI 3D (%)</b>        |  | <b>VMAX DE IT (m/s)</b>                  |  |
| <b>SLG (%)</b>            |  | <b>LAVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>           |  |