



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE**

**EFFECTOS A LARGO PLAZO DE DAPAGLIFOZINA EN VO₂ PICO EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE
EXPULSIÓN REDUCIDA**

**FOLIO COMITÉ INVESTIGACIÓN:
107.2022**

TESIS DE POSGRADO

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

PRESENTA:

ANDREA PAULINA MALDONADO TENESACA

ASESOR DE TESIS

**DR. JORGE ANTONIO LARA VARGAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGÍA

**DR. ENRIQUE GÓMEZ ALVAREZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE**

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

INDICE

RESUMEN	4
Introducción	5
Marco teorico	6
Epidemiología	6
Definición	6
Etiología	6
Manejo de la IC.....	6
Recomendaciones para la prueba de esfuerzo	8
Parámetros medidos en la Prueba cardiopulmonar.....	9
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	11
Hipotesis.....	11
Objetivos.....	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Metodología.....	12
Diseño	12
Población.....	12
Análisis estadístico	12
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	12
DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES.....	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
Consentimiento informado.....	16
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	16
RECURSOS	16
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	17
RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES	17
APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.....	17
PERSPECTIVAS.....	17
DIFUSIÓN.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS.....	23
ANEXOS.....	25
Anexo 1 Consentimiento informado.....	25
Anexo 2 Aviso de privacidad	27



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

ABREVIATURAS

AHA: American Heart Association

ARNI: Antagonista del receptor de la neprilisina

ESC: European society of cardiology

FEVI: Fracción de expulsión del ventriculo izquierdo

NYHA: New York Heart Association

IC: Insuficiencia cardíaca

VO₂ max: consumo maximo de oxigeno

VO₂: Consumo de oxígeno VE: Ventilación minuto

VE/VVM-1: Reserva ventilatoria

FC: frecuencia cardiaca

DT2: Diabetes tipo 2

AG: Acidos grasos

NO: oxido nitrico

IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fraccion de expulsion reducida

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II

RHC: Rehabilitacion Cardíaca

SGLT2: Co transportador sodio glucosa 2

ARM: antagonista receptor de los mineralocorticoides

TFG: Tasa de filtracion glomerular

MCH: Miocardiopatía Hipertrofica

MCD: Miocardiopatía dilatada

DAI: Dispositivo automático implantable

DAI-TRC: Dispositivo automático implantable y terpa de resincronización cardiaca



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

“Efectos a largo plazo de dapaglifozina en VO₂ pico en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida”

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca de FEVI reducida < 40% es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas como disnea y edema de miembros inferiores, en donde es importante conocer la etiología, para determinar tratamiento médico, se conoce que un 45% se asocia a DT2. La terapia medicamentosa puede mejorar la calidad de vida así como el pronóstico siendo estos descritos con nivel de evidencia IA los betabloqueadores, inhibidos del receptor de neprilisina, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y como cuarto pilar fundamental del tratamiento los SGLT2 que tienen efectos sobre el metabolismo del miocardio, transportadores de iones, fibrosis, adipocinas y función vascular, es así que el estudio DECLARE-TIMI 58, dapaglifozina mostró una reducción significativa respecto a placebo debido a la reducción de las hospitalizaciones por IC.

El VO₂ máx es la máxima capacidad del organismo para extraer, transportar y utilizar oxígeno en una situación de esfuerzo máximo. La tasa de VO₂ máx es una medida objetiva de la capacidad de ejercicio. Los pacientes con IC crónica presentan intolerancia al ejercicio debido a múltiples factores como el bajo aporte de oxígeno secundario a la incompetencia cronotrópica, la disfunción ventricular, las alteraciones en el flujo sanguíneo y la existencia de ciertas anomalías del metabolismo muscular esquelético y del sistema ventilatorio. Por tanto el VO₂ pico se encuentra habitualmente por debajo de 25 ml·1.min⁻¹.Kg⁻¹.

Este estudio Transversal Observacional Analítico pretende determinar si existe mejoría del VO₂ pico tras la administración de Dapaglifozina en pacientes con Insuficiencia cardiaca de FEVI reducida.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Introducción

La inhibición del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) conduce a una natriuresis, así como a un aumento de la glucosa urinaria y la excreción de agua concomitante, con lo que se logra una acción diurética que es beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Reduciendo así el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares. (1)

Según la ecuación de Fick, el VO_2 es igual al producto del gasto cardíaco por la diferencia de $DA-VO_2$. A su vez el gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico, y el volumen sistólico es la diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final. El volumen diastólico final es afectado por la compliance del ventrículo y por la presión de llenado, mientras que el volumen sistólico final se relaciona con la contractilidad, precarga y postcarga. Al incrementar la precarga y el volumen diastólico final aumentan el volumen sistólico. En la $DA-VO_2$ el contenido de O_2 arterial se afecta por la concentración de hemoglobina, la ventilación alveolar, la presión parcial de O_2 y la capacidad de difusión pulmonar. El contenido de O_2 de la sangre venosa mixta es determinado por la masa de los músculos en uso y la cantidad de O_2 extraído. (2)

El VO_2 pico medido en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se define como la mayor captación de O_2 obtenida durante el ejercicio expresada en medida de $ml O_2 /kg /min$. Los factores que afectan el $VO_{2máx}$, en parte están determinados por la genética, en especial por el tamaño cardíaco y pulmonar, el tipo de distribución de las fibras musculares y la frecuencia cardíaca máxima. El envejecimiento, reduce la masa muscular, la frecuencia cardíaca máxima y la capacidad vital del pulmón. Una influencia muy importante en el VO_2 pico es el entrenamiento físico y particularmente el entrenamiento con ejercicios aeróbicos, Es así como el VO_2 pico refleja ampliamente la gravedad de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca y proporciona una mejor medida de la capacidad funcional y evalúa mejor las respuestas terapéuticas por lo que es considerado un marcador de pronóstico universal. (3)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Marco teorico

Epidemiología

Cerca del 1% de la población mayor de 40 años presenta insuficiencia cardíaca. La prevalencia se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años.

En México hay 750,000 pacientes que viven con IC. Se calcula que 75,000 pacientes adicionales tendrán insuficiencia cardíaca cada año.

Es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y es el 5% de todas las hospitalizaciones. La supervivencia es de alrededor del 50% a los 5 años del diagnóstico.
(4)

Definición.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga), y signos como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico, causados por una cardiopatía estructural o funcional.

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con FEVI reducida <40%.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio con FEVI entre 40-49% con péptidos natriuréticos elevados, y al menos un criterio adicional: enfermedad estructural cardíaca o disfunción diastólica.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada con FEVI > 50%. (5)

Etiología

Es fundamental identificar una causa subyacente como: miocardiopatía, anomalías en las válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardíaco y conducción.

Un 45% se asocia a DT2, la misma que tiene un impacto negativo significativo en el pronóstico, afectando la remodelación y disfunción del miocardio a través de varios mecanismos, que incluyen hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, inflamación sistémica y deposición microvascular o intersticial de productos finales de glicación avanzada.(6)

La hiperlipidemia produce acumulación de triglicéridos y puede inducir la muerte celular, conocido como lipotoxicidad. Los altos niveles de ácidos grasos también se han relacionado con la resistencia a la insulina.(1)

El depósito microvascular de AG desencadena la inflamación vascular y apaga el NO producido por el endotelio, este proceso reduce la biodisponibilidad de NO para los cardiomiocitos adyacentes y los predispone a la hipertrofia y rigidez elevada, como se observa en IC-FEr.(7)

Manejo de la IC

El manejo inicial de la IC consiste en identificar el factor desencadenante el mismo que al ser identificado y tratado puede restaurar la función cardíaca normal. El número de medicamentos utilizados y las dosis respectivas dependen de la etiología y de la gravedad



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

de la IC. La terapia medicamentosa puede mejorar la calidad de vida así como el pronóstico; sin embargo, los efectos sobre la capacidad física son mínimos. (8)

Los betabloqueadores han demostrado mejoría de los síntomas y reducción de la mortalidad, actúan inhibiendo la función simpática y al bloquear los canales del calcio mejoran la relajación ventricular, incrementan el volumen diastólico final y aumentan la capacidad funcional en pacientes con disfunción diastólica. (8,9)

Sacubitrilo valsartán inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina a través de LBQ657, metabolito activo de sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1, a través de valsartán. En el estudio PARADIGM-HF, Sacubitrilo/valsartán fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca a un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 3,1% para la muerte cardiovascular únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca únicamente. (10)

Espironolactona. La aldosterona, un mineralocorticoide endógeno puede producir disfunción endotelial. El bloqueo de los receptores de los mineralocorticoides ha demostrado mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca y disminuir la mortalidad y el número de hospitalizaciones(11).

Estudios recientes han demostrado que los SGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. (12)

Los SGLT2 tienen efectos sobre el metabolismo del miocardio, transportadores de iones, fibrosis, adipocinas y función vascular. Estas acciones, junto con la preservación de la función renal, también beneficiarían a los pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, incluidos aquellos sin diabetes, en quienes no se han probado inhibidores de SGLT2. (1,13,14)

La excreción urinaria de glucosa inducida por la dapagliflozina se asocia a una pérdida calórica y a reducción del peso. La inhibición del cotransportador de glucosa y sodio también se asocia a una diuresis leve y a natriuresis transitoria.

Farmacocinética: después de la administración de una dosis oral de 10 mg de dapagliflozina, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}), se alcanzaron en las 2 horas siguientes, siendo el AUC aproximadamente de 628 ng*h/ml. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración con una comida rica en grasas reduce la C_{máx} de la dapagliflozina hasta un 50% y prolonga el T_{máx} en 1 hora pero no afecta la biodisponibilidad.

La dapagliflozina se une en un 91% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina es de 118 L.

Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina de 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática de dapagliflozina es de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa es de 207 ml/min. La dapagliflozina y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. (15)



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

En estudios de toxicidad crónica de dos años de duración, la dapagliflozina no indujo tumores con ninguna de las dosis utilizadas. Tampoco se observaron efectos mutagénicos en la batería estandar de ensayos de mutagénesis.

En el ensayo DECLARE-TIMI 58, dapagliflozina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con varios factores de riesgo cardiovascular, no demostró una reducción significativa de eventos MACE respecto a placebo [HR 0,93 (0,84-1,03)]. En la segunda variable principal combinada (muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca), dapagliflozina mostró una reducción significativa respecto a placebo [HR 0,83 (0,73-0,95)]. Este beneficio fue debido a la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, ya que no mostró beneficio en la mortalidad cardiovascular. También se observaron beneficios significativos con dapagliflozina en la reducción de eventos renales(16).

La evidencia sugiere ahora que los pacientes con HFrEF debe tratarse temprano con una combinación de los cuatro fármacos: un ARNI, betabloqueantes, ARM e inhibidor de SGLT2 para beneficiarse de reducciones sustanciales y sostenidas de la mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardiaca, teniendo actualmente un nivel d evidencia la el uso de dpaglifozina en pacientes con falla cardiaca con FEVI reducida. (17)

La funcion que actualmente nos corresponde como instituciones de salud es garantizar el acceso a esta terapia basada en la evidencia para todos los pacientes con ICFEr. (11)

Efectos en la respuesta al ejercicio

- Factores centrales: disfunción sistólica y diastólica, hemodinamia pulmonar anormal y mecanismos neurohumorales compensatorios.
- Factores periféricos: anormalidades en el flujo sanguíneo, incapacidad de la vasodilatación y alteraciones en el metabolismo del músculo esquelético.
- Factores de ventilación: discordancia de la ventilación/perfusión con aumento del espacio muerto fisiológico, control respiratorio y patrones respiratorios alterados. La disnea como respuesta compensadora se debe, entre otros factores, a una elevación del espacio pulmonar muerto fisiológico (18).

Recomendaciones para la prueba de esfuerzo

La capacidad de esfuerzo medida por técnicas de intercambio de gases (VO_2 máx) cuantifica de manera exacta las limitaciones funcionales, identifica anormalidades ventilatorias y ayuda a optimizar la estratificación del riesgo en personas con IC.

- Pueden presentarse hipotensión, arritmias e incompetencia cronotrópica.
- El término de la prueba debe basarse en los síntomas (escala de Borg).(3)

Recomendaciones para la programación del ejercicio

El American College of Sports Medicine define la prescripción del entrenamiento como un proceso diseñado de una forma sistemática. Los componentes más importantes de la programación son la frecuencia, la intensidad, la duración, el tipo de actividad y sus incrementos. La mejor forma de medir el efecto de un entrenamiento es el incremento VO_2 máx (19)

Evaluación de la tolerancia máxima al ejercicio

Determinación del VO_2 pico y de los factores que limitan el ejercicio.
Diferenciación entre la disnea de origen cardíaco y la pulmonar.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Identificar la presencia de disnea sin causa explicable y con pruebas iniciales no diagnósticas o contradictorias.(3)

Pacientes con enfermedad cardiovascular . Se realiza una **evaluación** funcional, pronóstica y respuesta al tratamiento de pacientes con IC así como la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de trasplante cardíaco. Complemento para evaluar el criterio quirúrgico en pacientes con valvulopatías. Evaluación de pacientes con cardiopatías congénitas. Prescripción del ejercicio y evaluación del entrenamiento físico en pacientes sometidos a programas de rehabilitación cardíaca.(18)

Parámetros medidos en la Prueba cardiopulmonar

Capacidad Aeróbica Máxima: VO2 máx o VO2 pico

El VO2 máx representa la máxima capacidad del organismo para extraer, transportar y utilizar oxígeno del aire inspirado en una situación de esfuerzo máximo. Se expresa en ml/Kg/min o porcentaje del valor predicho para la edad, sexo, peso y altura del paciente. La tasa de VO2 máx es una medida objetiva de la capacidad de ejercicio. En un protocolo de ejercicio, se incrementa la carga de trabajo con el tiempo y la VO2 va aumentando en proporción directa, hasta que llega un momento en el que la carga sigue subiendo, pero el VO2 lo deja de hacer, presentándose una meseta. En estos momentos se dice que el sujeto llegó al nivel de la VO2 max. El número de sujetos que alcanzan la meseta de la VO2 máx durante una prueba de esfuerzo es reducido, así que en estos casos la tolerancia máxima al ejercicio (TME) prefiere expresarse en términos de la tasa de VO2 pico o VO2 limitado por síntomas. (18)

Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca crónica presentan intolerancia al ejercicio debido a múltiples factores como el bajo aporte de oxígeno secundario a la incompetencia cronotrópica, la disfunción ventricular (sistólica y/o diastólica), las alteraciones en el flujo sanguíneo a través de los vasos (pulmonares o del músculo sistémico) y la existencia de ciertas anomalías del metabolismo muscular esquelético y del sistema ventilatorio. Por tanto en ellos, es usual que el valor del VO2 pico se encuentra habitualmente por debajo de 25 ml-1.min-1.Kg-1. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada o severa que han sido entrenados o se encuentran bajo tratamiento óptimo pueden presentar valores de VO2 pico entre 10 y 20 ml-1.min-1.Kg-1.(3)

Umbral anaeróbico (UA)

El UA adquiere especial importancia en la interpretación de la ergoespirometría cuando se relaciona con el valor del VO2 pico. Por lo tanto un UA bajo (< 40 %) en presencia de un VO2 pico disminuido es el resultado de una insuficiencia circulatoria severa, tal como ocurre en los pacientes con IC. Un UA bajo asociado a un VO2 pico normal se observa en los pacientes descondicionamiento físico. Un UA normal o no alcanzado con VO2 pico normal se observa en sujetos sanos mientras que en los pacientes con insuficiente motivación o insuficiencia respiratoria un UA normal suele asociarse a un bajo VO2 pico.(18)

Cociente respiratorio (CR)

También conocido como relación de intercambio respiratorio ($RIR = VCO_2/VO_2$) o RER (peak respiratory exchange ratio), es una medida objetiva del esfuerzo máximo realizado. Un RER > 1.10 es indicativo de una buena tolerancia al ejercicio físico durante una PECP. Un RER < 1.00 en ausencia de anomalías electrocardiográficas o hemodinámicas,



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

refleja un esfuerzo cardiovascular submáximo realizado por pacientes con afectaciones pulmonares.(20)

Pulso de oxígeno (PO₂)

Expresa la cantidad de oxígeno que se consume durante un ciclo cardíaco completo (VO₂/FC) y se emplea como un parámetro estimador del gasto cardíaco. Depende por lo tanto del volumen sistólico (VS) y de la diferencia arteriovenosa de oxígeno (D (a-v) O₂). A medida que aumenta la carga de trabajo también lo hace el pulso de oxígeno. En los pacientes con IC es frecuente observar una disminución del PO₂ con una curva plana a lo largo de toda la prueba, lo cual suele indicar una reducción del volumen de eyección. (21)

Pruebas de la función pulmonar

Relación entre la ventilación por minuto y la producción de dióxido de carbono (VE/VCO₂). Una relación VE/ VCO₂ < 30 es normal. El valor puede aumentar considerablemente (>60) en los pacientes con EPOC, hipertensión pulmonar e IC.

La pendiente VE/VCO₂ constituye un predictor pronóstico, más potente que la estimación del VO₂ pues la primera mantiene su valor pronóstico en el ejercicio submáximo y en pacientes betabloqueados y la segunda depende del esfuerzo del individuo. Los pacientes con IC y valores de VO₂ pico de < 10 ml/Kg/min o pendiente VE/VCO₂ > 40 deben ser considerados como de alto riesgo y los pacientes con ambas condiciones los de peor pronóstico.(3)

Reserva ventilatoria (RV)

Es la razón entre la ventilación por minuto y la máxima ventilación voluntaria (VE/MVV) tiene utilidad diagnóstica en el estudio de la disnea de ejercicio de causa inexplicable. Sus valores normales se encuentran entre 0.3 y 0.5. La RV no suele ser un factor limitante en el paciente cardiópata o insuficiente cardíaco, en los cuales no existen alteraciones en los sistemas de ventilación, perfusión o intercambio gaseoso pulmonar. Si es <0.2 orienta una afectación pulmonar.(20)

Planteamiento del problema

¿Existe mejoría del VO₂ pico en pacientes con falla cardíaca que usan dapaglifozina?

La IC es la tercera causa de muerte cardiovascular luego de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. En las últimas décadas, la prevalencia y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han aumentado de manera considerable, sin embargo, su supervivencia está mejorando gracias a la disponibilidad de mejores tratamientos. El control de la hipertensión diabetes y la cardiopatía isquémica, ha controlado el aumento de la IC.

Los SGLT2 reducen la glucemia bloqueando la absorción renal de glucosa y aumentando la glucosuria.

En el ensayo DAPA-HF, el inhibidor de SGLT2, dapaglifozina, redujo el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y muerte en pacientes con IC-FEr.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar, es una herramienta importante en los programas de evaluación cardiovascular global, donde el VO₂máx es el predictor más importante del rendimiento en pruebas de resistencia.

Justificación

A pesar de la terapia establecida actualmente, la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en todo el mundo. Por tanto, se necesitan nuevas dianas terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes con IC sobretodo cuando esta se asocia a comorbilidades que agraban su pronóstico como la diabetes tipo 2. El ensayo EMPA-REG OUTCOME demostró reducciones significativas en la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular con empaglifozina. El ensayo CANVAS informó posteriormente de una reducción en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares adversos mayores. Si bien la inhibición de SGLT2 puede tener una aplicación potencial más allá de la DT2, incluida la IC.(22,23)

La inhibición del SGLT2 promueve la natriuresis y la diuresis osmótica, lo que reduce la precarga, así como a la disminución de la presión arterial, la rigidez arterial y la poscarga, mejorando así el flujo sanguíneo subendocárdico en pacientes con IC, lo que representa una maxima capacidad del organismo para extraer, transportar y utilizar oxígeno del aire inspirado en una situación de esfuerzo máximo, lo que resultaría medible a través del Vo₂ max expresado en ml/kg/min en una prueba cardiorespiratoria, por lo que se propone realizar este estudio para evaluar los efectos a largo plazo de la dapaglifozina sobre los cambios que se producirán en el VO₂ pico. (14)

Hipotesis

H1. El uso de dapaglifozina mejora el VO₂ pico en pacientes con falla cardiaca y fracción de expulsión reducida.

H0. El uso de dapaglifozina no mejora el VO₂ pico en pacientes con falla cardiaca y fracción de expulsión reducida.

Objetivos

Objetivo general

Valorar los niveles de VO₂ pico en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con FEVI reducida bajo tratamiento médico óptimo con Dapaglifozina

Objetivos específicos

- Reportar el valor de VO₂ pico en pacientes con Insuficiencia cardiaca previo y posterior a tratamiento médico óptimo con Dapaglifozina
- Valorar los valores de NT-ProBNP en clinica de falla
- Reportar los principales efectos adversos del tratamiento médico con Dapaglifozina

Comparar los valores de las pruebas de esfuerzo realizadas a los pacientes en clínica de falla cardiaca



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Metodología

Diseño

Transversal Observacional Analítico

Población

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI reducida, atendidos en consulta externa y área de hospitalización de cardiología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México, México.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión número 25 para realizar el análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar, o medianas y rango intercuartilar. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizó una tabla de las características basales de la muestra de estudio.

Para comparar medias en dos muestras relacionadas se utilizó el estadístico de Shapiro Wilks. en las variables cuantitativas relacionadas no paramétricas se utilizó el estadístico de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Se realizó un análisis descriptivo, para variables cualitativas a partir de n y porcentaje y para variables cuantitativas a partir de medidas de tendencia central (media y mediana), y de dispersión (desviación estándar y percentiles).

Se usó como intervalo de confianza al 95% y valor de p significativo < 0.05, con potencia del estudio al 80%.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Paciente con uso previo de Dapaglifozina como parte del tratamiento médico óptimo por insuficiencia cardíaca
- Pacientes ambos sexos ≥ 18 años
- Firma del consentimiento informado
- Diagnóstico documentado de IC sintomática de cualquier etiología
- FEVI $\leq 40\%$ documentado en los últimos 3 meses mediante ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca.
- Pacientes con tratamiento médico óptimo de IC-FEr.
- TFG ≥ 30 ml / min / 1.73m² (MDRD) al momento de la aleatorización
- Paciente con prueba de esfuerzo realizada previo a inicio de tratamiento con Dapaglifozina
- Paciente que acepte realizarse nueva prueba de esfuerzo



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Criterios de exclusion

- Diabetes tipo 1.
- IC actual descompensada aguda u hospitalización debido a IC descompensada <4 semanas antes de la aleatorización .
- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio
- Implantación de un dispositivo de TRC
- Bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado sin marcapasos.
- Disfunción renal grave TFG <30 ml / min / 1.73m²) o ingreso previo por insuficiencia renal aguda en las últimas 4 semanas.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Isquemia crítica de miembros pélvicos, estenosis aórtica crítica ó miocardiopatía hipertrófica
- Falta de consentimiento informado

Criterios de eliminacion

Pacientes que fallezcan sin segunda prueba de esfuerzo
Pacientes con falta de adherencia al tratamiento



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES.

Tabla 1.

Variable	Definicion conceptual	Definicion operacional	Unidad de medida	Tipo
DEPENDIENTES				
BNP	Valor sérico de péptido natriuretico cerebral al inicio del protocolo, al inicio y a los 3 meses de administracion de dapaglifozina	Medición de valor sérico en laboratorio especializado.	pg/ml	cuantitativa continua
Sexo	Característica genotípica y fenotípica que identifica el género humano	Característica física que identifica el género humano	Masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad del paciente	años	Cuantitativa discreta
Comorbilidades	Condicion de enfermedad adicional o coexistente con referencia a la enfermedad causa de atención médica	Condicion de enfermedad adicional o coexistente con la insuficiencia cardiaca	Diabetes tipo2 Hipertensión arterial Dislipidemia Hipertensión pulmonar EPOC	Cualitativa nominal
FEVI	Porcentaje de volumen expulsado durante la sistole	Porcentaje de volumen expulsado durante la sistole del ciclo cardiaco	porcentaje	Cuantitativa discreta
Vo2 Pico	Capacidad del organismo para extraer, transportar y utilizar oxígeno del aire inspirado en una situación de esfuerzo máximo.	Medición de la capacidad de consumo máximo de o2 a través de prueba cardiorespiratoria	ml/kg/min	cuantitativa discreta
Pulso de Oxígeno	Relacion entre el consumo de oxigeno y la frecuencia cardiaca es igual a	Relacion entre el consumo de oxigeno y la frecuencia cardiaca es igual a la	ml/lpm	cuantitativa discreta



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

	la cantidad de oxígeno consumido en cada latido	cantidad de oxígeno consumido en cada latido medida a través de la prueba cardiorespiratoria		
Volumen espiratorio	Volumen de gas exhalado por minuto	Volumen de gas exhalado por minuto, medida a través de la prueba cardiorespiratoria	ml/min	cuantitativa discreta
FAT max	Punto de máxima oxidación de grasas, intensidad de ejercicio donde la tasa de oxidación de lípidos es máxima.	Punto de máxima oxidación de grasas, intensidad de ejercicio donde la tasa de oxidación de lípidos es máxima, medida a través de la prueba cardiorespiratoria	Gr/kcal a los MET logrados	cuantitativa discreta
Vt1:	Carga en el umbral ventilatorio aeróbico	Carga en el umbral ventilatorio aeróbico, automatizada por la prueba cardiorespiratoria	MET	cuantitativa discreta
Vt2	carga en el umbral ventilatorio anaeróbico	carga en el umbral ventilatorio anaeróbico, automatizada en la PCR	MET	cuantitativa discreta
Respuesta cronotrópica	Capacidad para alcanzar durante un test de esfuerzo una frecuencia cardíaca pico por encima del 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima ajustada a la edad.	Frecuencia cardíaca máxima - Frecuencia cardíaca basal, dividida entre MET	LPM	cuantitativa discreta
Respuesta presión	Respuesta de la presión arterial al máximo esfuerzo	TA sistólica máxima - TA sistólica basal, dividida entre MET	mmHg/MET	cuantitativa discreta

INDEPENDIENTES

Administración de dapaglifozina



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es prospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki y a los lineamientos establecidos por la Institución en materia de manejo de información del expediente clínico y de investigación clínica. Se solicitara firma de carta de consentimiento informado.

Consentimiento informado.

En anexo

Previo a enrolamiento de paciente captado en consulta de cardiología, área de hospitalización de cardiología y/o unidad de cuidados coronarios, se solicitará consentimiento y autorización a los pacientes que formarían parte del protocolo de estudio, informándoles de los beneficios y riesgos probables presentados durante su participación en el estudio.

La información personal y ficha de identificación no será utilizada o divulgada para el protocolo de estudio o el proceso de reporte de resultados.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas.

RECURSOS

Recursos humanos.

Dr. Jorge Lara Vargas, Cardiólogo- Rehabilitación Cardíaca (Cardiología Clínica CMN 20 de Noviembre y rehabilitación cardíaca). Asesoría metodológica y análisis de la información. Determinación de mediciones a través de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Dra. Andrea Paulina Maldonado Tenesaca, estudiante del curso de Cardiología, en el CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, involucrada en todos los procesos de estudio.

Recursos materiales.

Equipo para análisis metabólico en pruebas de ejercicio Cardiopulmonar

-Sistema de cómputo particular para recaudación de datos en sistema Microsoft Excel, y SPSS



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tabla 2. Actividades a realizar en el periodo del estudio. Diagrama de Gant.

FASE DEL PROTOCOLO/MESES	Abril-mayo 2021	Junio 2021 a abril 2022	Mayo 2022	Julio del 2022	Agosto 2022
PREPARACION Y REGISTRO DEL PROTOCOLO	XXX				
RECABAR DATOS		XXXX			
ANALISIS DE LA INFORMACION			XXX		
REPORTE FINAL DE TESIS				XXX	
LIBERACION TESIS					XXX

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

Tesis para optar por el título de especialización en Cardiología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

El presente estudio pretende evaluar si existe mejoría en la medición de VO2 pico en pacientes con administración de dapaglifozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. y hospitalización de cardiología de CMN 20 de Noviembre, convirtiendo a la prueba cardiopulmonar mediante la evaluación del vo2 pico como una prueba para seguimiento a la terapéutica establecida así como evaluar la tolerancia al ejercicio, así como demostrar que la mayor oxidación de cetonas podría mantener el suministro de energía cardíaca en situaciones de producción de energía limitada aumentando la eficiencia cardíaca

Preparación para su publicación en revista indexada

PERSPECTIVAS

Fomentar la formación de proyectos de investigación como plataforma de grandes proyectos generadores de nueva información científica, para trabajos potenciales de publicaciones en revista científicas médicas indexadas a nivel nacional e internacional
Generar nuevas hipótesis secundarias al nuevo conocimiento generado en esta intervención para mejorar la atención y pronóstico de los pacientes en nuestro centro y a nivel mundial.

DIFUSIÓN

Presentación a las autoridades institucionales para que exista una inversión necesaria de los recursos como justificación de uso de Dapaglifozina cuando su prescripción lo amerite
Presentación en congresos de Cardiología a nivel nacional e internacional.
Creación de publicaciones en revista indexada de alto impacto.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

RESULTADOS

En este estudio de tipo transversal observacional analítico, se incluyeron 34 pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida, quienes cumplieron la indicación médica para recibir el fármaco Dapaglifozina como parte de su tratamiento. El objetivo primario fue evaluar el efecto del VO₂ pico tras 30 días de la administración del fármaco.

Características generales de la muestra

De los 34 pacientes incluidos en el estudio, la edad promedio fue de 56 años, 25(73%) fueron hombres, 24 (70.6%), la edad del peso fue de 79.9 ± 18 , la media de la talla fue de 1.65 ± 0.08 , el IMC en promedio encontrado fue de $28,9 \pm 5.24 \text{ Kg/m}^2$, el 35.3% (12 pacientes) presentaron obesidad. Al interrogatorio en su historia cardiovascular previa la enfermedad más prevalente fue la dislipidemia con el 76% (26 pacientes) seguida de la hipertensión arterial con el 73,5% (25 pacientes), y la cardiopatía isquémica en el mismo porcentaje, seguido de pacientes diabéticos en un 70,6% (24 pacientes) y el factor de riesgo mayormente asociado fue el tabaquismo en un 79,4% (27 pacientes), y la prevalencia fue menor en las enfermedades valvulares 20,6% (7 pacientes), hipotiroidismo 17,6% (6 pacientes), hipertensión arterial pulmonar 11,8% (4 pacientes). La presencia de dispositivos de alta energía como marcapasos, DAI, DAI-TRC estuvieron presentes en el 11,8% (4 pacientes). En cuanto a la sintomatología de los pacientes fue evaluada a través de la clasificación de la NYHA valores que fueron obtenidos a través de los METS alcanzados por el paciente en la prueba cardiopulmonar inicial, siendo el estado de NYHA I el de mayor prevalencia con 47,1% (16 pacientes), seguido del estadio de clase funcional NYHA II 35,3% (12 pacientes). De todos los pacientes que se incluyeron en el estudio el 41,2% (14 pacientes) recibieron como parte de su tratamiento, rehabilitación cardíaca durante la administración del fármaco Dapaglifozina. Tabla 3.

**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología****Tabla 3. Características generales de la muestra de estudio**

VARIABLE	Pacientes (n = 34)
Edad	56 ± 7.3
Género	
- Femenino	9 (26%)
- Masculino	25 (73.5%)
Peso	79.9 ± 18
Talla	1.65 ± 0.08
IMC	28.93 ± 5.24
FEVI	32,1 ± 7,63
Diabetes tipo 2	24 (70,6%)
Obesidad	12 (35,3%)
Hipertensión arterial	25 (73,5%)
Dislipidemia	26 (76,5%)
Tabaquismo	27 (79,4%)
Cardiopatía isquémica	25 (73,5%)
Enfermedad valvular	7 (20,6%)
MCH	1 (2,9%)
MCD	12 (35,3%)
Hipertension arterial pulmonar	4 (11,8%)
Hipotiroidismo	6 (17,6%)
Dispositivo de alta energía	4 (11,8%)
Clase funcional previa	
- I	16 (47,1%)
- II	12 (35,3%)
- III	4 (11,8%)
- IV	2 (5,9%)
RHC	
Si	14 (41,2%)
no	20 (58,8%)

Con respecto a las características de las muestras de laboratorio, las medias y medianas del marcador bioquímico BNP fue de 2098 ± 1931 pg/dl, así como también se realizó la determinación de la creatinina basal que fue de 1,05 ± 0,41 mg/dl. Tabla 4.

Tabla 4. Características bioquímicas de la muestra de estudio

VARIABLE	Pacientes (n = 114)
Creatinina	1,06 ± 0,41
BNP	2098 ± 1931

En lo que respecta a la prueba cardiopulmonar el porcentaje de VO₂ medido, la media del VO₂ L/Kg/min inicial fue de 21.5 +/-9,49, EL 40% de los pacientes fueron llevados a rehabilitación cardíaca como parte del tratamiento integral que reciben los pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida, en relación al punto primario se observó mejoría del VO₂ pico con respecto a los valores basales.

**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Al inicio del estudio y al cabo de un mes, todos los pacientes se realizaron CPET, Al cabo de un mes el VO2 pico medio fue mayor con respecto al previo. Tabla 5

Tabla 5. Características de la prueba cardiopulmonar inicial

VARIABLE	Pacientes (n = 34)
VT1	2,203 ± 1,37
VAT	3,69 ± 1,94
VT2	3,89 ± 2,6
PENDIENTE DE VE/VCO2	41,68 ± 8,69
PULSO DE OXIGENO	10,83 ± 3,56
RECUPERACION DE LA CINETICA DE VO2	173,5 ± 58.37
PODER CARDIACO	7035,24± 3321
FAT MAX	3321 ± 1,82
FAT G/24G INICIAL	91 ± 244
FAT KCAL/H INICIAL	279,06 ± 139.54
TIEMPO DE FAT INICIAL	311,2 ± 2,16
METS CARGA	6,14 ± 2,7
VO2 L/KG/MIN INICIAL	21,5 ± 9,49
%METS MÁX	70 ± 28
% VO2	62,4 ± 32

Variables objetivo

El objetivo principal de este estudio fue determinar si la administracion del fármaco dapaglofozina como parte del tratamiento que reciben los pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida existe mejoría del VO2 pico al cano de un mes tratamiento, cabe mencionar que todos lo pacientes de este estudios se mantenían previo a la administracion de fármaco en tratamiento medico optimo, recibiendo los farmacos de sacubitrilo valsartan, betabloqueador, espirolactona

Y en el 40 % de los casos los paciente se encontraban recibiendo como parte de su tratameinto integral, rehabilitaión cardíaca,siendo el mismo ampliamente conocido como una terapia que mejora el VO2 pico, por loq ue se realizo la comparacion con los pacientes que recibieron rehabilitatción cardíaca y los que no lo recibieron. Grafico 1

Grafico 1 Pacientes con y sin Rehabilitacion Cardiaca

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Grafico 2. Diferencias del FAT MAX en pacientes con y sin rehabilitación cardiaca

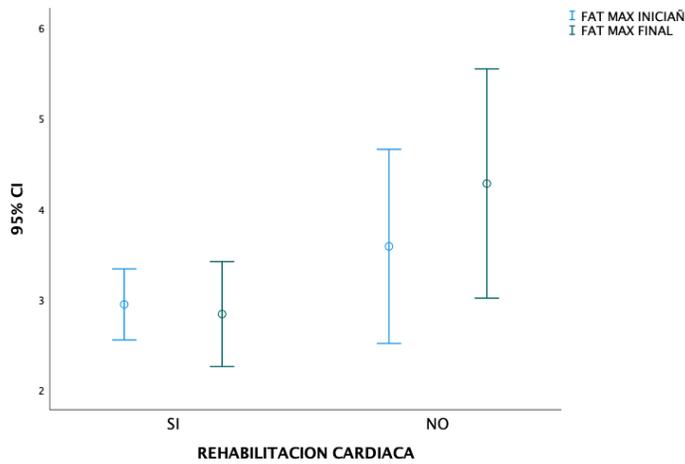


Gráfico 3. Diferencias entre VO2 pico en paciente con y sin rehabilitación cardiaca

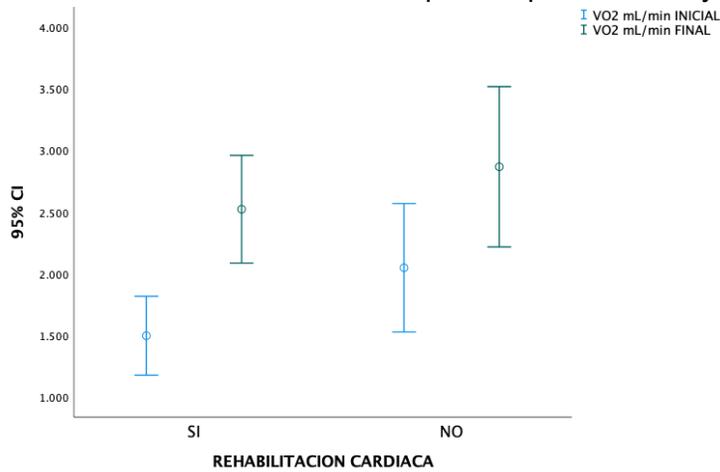
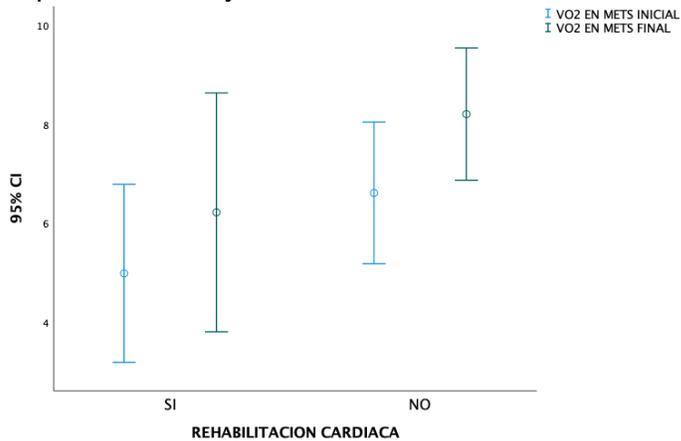


Grafico 4 Diferencia entre el VO2 previo y posterior a la administración de Dapaglifozina en pacientes con y sin RHC





Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

DISCUSION

El presente estudio es el primero en su tipo en America Latina, comparado con el estudio publicado en mayo de este año 2022 llamado DAPA-VO2 en el que se compararon pacientes que recibieron dapaglifozina vs placebo a la par de la realización de rehabilitación cardiaca, comparado con ese estudio, el presente estudio no es aleatorizado, es abierto, el desenlace final de el presente estudio fue la comparación de VO2 por METS y FAT max inicial y final, valorado a los 30 días.(24)

En el presente estudio se encontraron diferencias significativas entre el VO2 pico inicial y final, VT1 inicial y final siendo el primero el parametro más fiable para valorar la capacidad funcional en falla cardiaca, estos resultados pueden explicarse porque los isglt2 mejoran la función ventricular izquierda, función de bomba y disminución de la elevación de presión llenado del ventriculo izquierdo y del ventriculo derecho.

Se ha evaluado previamente los efectos de la inhibicion de SGLT2 en la capacidad funcional en estudios como EMPA-TROPISM, en el cual fue evaluado como punto secundario (25)

Este estudio cuenta con las siguientes limitaciones el primero es que es un estudio abierto, en el cual se encuentra un aumento de pacientes que no realizaron rehabilitacion cardiaca, por lo que puede haber un sesgo en cuanto a los resultados emitidos.

No se realizo regresion lineal por lo que no tenemos datos en los cuales se pueda inferir que los resultados son debido solamente a la ingesta de dapaglifozina.

Al ser una muestra pequeña puede tener resultados no significativos en los desenlaces primarios considerados como FATMAX y VO2 pico. (26)

Se infiere que ste estudio tiene un error tipo 2 ya que la distribucion de los pacientes ya que los que no se sometieron a RHC representaban dos veces mas de la n de los que si tuvieron el mismo tratamiento y fueron sometidos a RHC

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que existe diferencia significativa, en la mejoría del VO2 pico en pacientes que recibieron Dapaglifozina sin reahabilitación cardiaca en comparacion con lo que recibieron dapaglifozina y rehabilitacion cardíaca.

En los pacientes con IC con FEVI reducida la administración de Dapaglifozina resulto beneficioso ademas del tratamiento medico habitual.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

REFERENCIAS

1. Nassif ME, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(18):1463–76.
2. Farías-Valenzuela C, Pérez-Luco C, Ramírez-Campillo R, Álvarez C, Castro-Sepúlveda M. El consumo pico de oxígeno es mejor predictor de riesgo cardiovascular que la fuerza prensil en mujeres chilenas adultas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(3):141–4.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261–74.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
5. Ceovic R, Gulin SJ. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 13];8:39–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S57540>
6. Marcela S, Andino S, Erasmo N, Ochoa L. Actualización En Insuficiencia Cardíaca : 2018;86:58–63.
7. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1438–47.
8. Mph TA, Mph NRD. Quadruple Therapy Is the New Standard. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2020;8(10):8–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.004>
9. Rodríguez CM, Ledo LV, Castro VA, Veleiro IN, González Quintela A. REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA I-235. -FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD Y REINGRESO EN PACIENTES INGRESADOS POR INFECCIONES DE PARTES BLANDAS. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2014;214. Available from: <http://www.revclinesp.es/>
10. John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;5(2):132–3.
11. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: The fantastic four. *Eur Heart J*. 2021;42(6):681–3.
12. Jackson AM. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(10):972–3.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
14. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupón J, Packer M, Heymans S, et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. *JACC Basic to Transl Sci*. 2019;4(7):831–40.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

Cardiología

15. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020;1623–32.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;1–128.
18. Ozemek C. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con insuficiencia de eyección conservada : colmando las lagunas cardiaca y fraccio ´stico sobre el pronóstico. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction*. 2017;71(x):237–9.
19. Ospina A, Sénior JM. *Cardiología*. 2019;26(6).
20. Maroto J. REHABILITACION CARDIOVASCULAR (MAROTO-DE PABLO).pdf.
21. Pierson WE. Principles of exercise testing and interpretation. Vol. 24, *Journal of Asthma*. 2012. 311 p.
22. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2016;13(1):17–8.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
24. Palau P, Amiguet M, Domínguez E, Sastre C, Mollar A, et al. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO 2): a randomized clinical trial . *Eur J Heart Fail*. 2022;1–11.
25. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243–55.
26. Chrzanowski-Smith OJ, Edinburgh RM, Thomas MP, Haralabidis N, Williams S, Betts JA, et al. The day-to-day reliability of peak fat oxidation and FATMAX. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1745–59.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología

ANEXOS

Anexo 1 Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION DE SALUD

NOMBRE DEL ESTUDIO:

“Efectos a largo plazo de Dapaglifozina en VO2 pico en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con fracción de expulsión reducida.”

FECHA: _____

Yo, _____ declaro que se me ha informado que mi padecimiento involucra insuficiencia Cardíaca con fracción de expulsión reducida, indicaciones, contraindicaciones, efectos secundarios del uso de la terapia con Dapaglifozina así como también la evaluación clínica y por ergoespirometría, en 30 días posteriores al inicio del tratamiento para insuficiencia cardíaca que incluya Dapaglifozina, aceptando participar en la obtención de información médica del seguimiento clínico con fines científicos en el trabajo de investigación titulado: “Efectos a largo plazo en el VO2 pico con el uso de de Dapaglifozina en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con FEVI reducida”. Se me ha explicado que el objetivo del estudio consiste en conocer la mejoría de la insuficiencia cardíaca mejoría de parámetros químicos del laboratorio y mejoría cardiorespiratoria, con el uso de Dapaglifozina como parte del tratamiento óptimo en la terapia asociada a mi enfermedad cardíaca.

Entendido que puedo rehusar o retirarme del estudio en el momento en que así lo decida sin que esto repercuta negativamente en mi atención médica, ni en mis derechos con la Institución.

Además de que no recibiré ningún tipo de pago económico ni en especie por mi participación en el estudio. Igualmente, los investigadores pueden retirarme del estudio a criterio de los mismos sin previo aviso y que la información obtenida de mi persona será manejada con confidencialidad y para asegurar esto, los investigadores se referirán a mi utilizando la primera letra de mi nombre y apellidos.

Solo cuando corresponda: Se le solicitará informe sobre el cambio de domicilio , estado de salud o cualquier otra acción que pudiera modificar los resultados del estudio.

BENEFICIOS: El paciente obtendrá beneficios tras la administración del fármaco Dapaglifozina, tales como: mejoría de los niveles de glucosa en sangre en ayuno y posterior a la ingesta de alimentos, eliminación de glucosa a través de la orina, reducción de peso, reducción de la presión arterial, disminución del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con mejoría de la hinchazón de piernas, mejoría de la falta de aire, mejoría de la fatiga, mejoría en la calidad de vida evaluada a través del cuestionario SF-36, y el beneficio mayor demostrado es la mejoría de supervivencia y la reducción importante de mortalidad si padece insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, portador o no de diabetes La prueba cardiopulmonar será realizada por un cardiólogo Capacitado especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, quien realizará en una caminadora, comenzando con 10W de potencia y aumentando 10W cada minuto. Durante la prueba, se controlarán la frecuencia cardíaca, el ritmo y la presión arterial se obtendrá el beneficio de evaluar la mejoría en cuanto a la eficiencia energética de su corazón, y en caso de no evidenciar efectos beneficiosos, en la prueba cardiorespiratoria, el beneficio no será directamente a Usted, sin embargo, se plantea una pauta de seguimiento al tratamiento ya establecido.

RIESGOS: El riesgo al que podría llevar el uso del fármaco Dapaglifozina es el descenso de niveles de glucosa en sangre que podrían causar síntomas como mareo, náusea, y de manera frecuente podría haber infección de vías urinarias, aumento en la eliminación de



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

orina, un aumento de los niveles de creatinina en sangre. Los efectos adversos que en caso de presentarse serán motivo para suspensión del medicamento, y serán atendidos, de forma oportuna, por parte de los médicos encargados de la investigación: Dr Jorge Lara Vargas, Jefe de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, y la Dra. Andrea Paulina Maldonado Tenesaca, Médico residente de Cardiología del mismo Centro Médico.

El riesgo que podría tener el realizarse la prueba cardiopulmonar, arritmias, disminución de la presión, cansancio muscular, angina de pecho, mareo, dolor en las piernas, caída, desmayos, riesgo de infarto de miocardio.

DISPONIBILIDAD DEL TRATAMIENTO MEDICO: En este protocolo, el fármaco empleado es la Dapaglifozina a una dosis de 10 mg por vía oral cada 24 horas, fármaco que está disponible y aprobado en farmacia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre como parte del tratamiento para pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción del Expulsión Reducida del Ventrículo Izquierdo para pacientes con insuficiencia cardíaca. No hay financiamiento externo para la adquisición de este fármaco.

PARTICIPACION:

Su participación es voluntaria, usted puede decidir libremente participar o no esto no afectará su derecho a recibir atención médica en el CMN 20 de Noviembre, en caso de participar, usted puede retirarse del estudio en el momento en el que desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital, para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION:

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la Ley: Legalidad, Calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, no contendrán ninguna información personal, y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

PARTICIPANTE:

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Paciente: Nombre y firma _____

Dirección _____

Testigo 1

Nombre y firma _____

Testigo 2

Nombre y firma _____

INVESTIGADOR O MEDICO QUE INFORMA: ANDREA PAULINA MALDONADO TENESACA.

Para cualquier aclaración o pregunta relacionada con el estudio, puedo acudir con El Dr. Jorge Lara Vargas, Investigador principal, en el servicio de Rehabilitación Cardíaca localizado en el primer piso sección 2 del edificio “A” ubicado en Av. Félix Cuevas 540, col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, tel. 52005003 ext. 14217
Presidente del comité de ética Dr. Ricardo Ortega pineda ext. 14622



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Cardiología**

Anexo 2 Aviso de privacidad

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Efectos a largo plazo de Dapaglifozina en VO2 pico en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida.

Número de registro: _____

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. Jorge Lara Vargas
Domicilio: Av Felix Cuevas 540 , col del Valle Delegacion Benito Juarez , CP 03100
Teléfono: 52005003 ext 14217 Correo electrónico: ikcaban@yahoo.com.mx

Su información personal será utilizada con la finalidad de evaluar su funcion cardiaca e informarle los resultados de seguimiento con respecto al tratamiento que ud recibe como y en caso de encontrarse alteracion modificar la pauta terapeutica para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre de usted y familiar responsable, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: número de expediente y se almacenaran en un archivo electrónico a cargo del investigador principal.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dr. Jorge Lara Vargas o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales **Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:**

Fecha: _____