



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

EFECTO DE DAPAGLIFLOZINA EN LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO
IZQUIERDO EVALUADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANA LAURA GARCÍA GUERRERO
DRA. DINA LISBETH NAVA RODRÍGUEZ

ASESORES:

DR. PEDRO MENDOZA MARTÍNEZ
DR. ERICK CALDERÓN ARANDA
DR ANDRES MUÑOZ SOLIS



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Andrés Muñoz Solís

Profesor titular del curso de especialización en Endocrinología

Dr. Pedro Mendoza Martínez

Asesor de Tesis

Dra. Ana Laura García Guerrero

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

Dra. Dina Lisbeth Nava Rodríguez

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo

R-2021-3501-033

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y Métodos	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	17
Bibliografía	18
Anexos	21

Resumen

Título: EFECTO DE DAPAGLIFLOZINA EN LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EVALUADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

Objetivo: Determinar el efecto de Dapagliflozina en la función diastólica del ventrículo izquierdo evaluada mediante ecocardiografía en pacientes con diabetes tipo 2 después de 3 meses de tratamiento.

Material y Métodos: Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico; se incluyeron 33 pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad coronaria. Se evaluó la función diastólica del ventrículo izquierdo, mediante la relación E/e' . Se realizó estudio comparativo con prueba T y prueba de *Wilcoxon* para la evaluación basales y a los 3 meses; con significancia estadística a partir de un valor $p < 0.05$ para todas las pruebas.

Resultados: Se evaluaron 33 sujetos, 75.80% (n= 25) mujeres y 24.20% (n= 8) hombres, con media de edad de 53.2 años. Después de 3 meses de tratamiento con Dapagliflozina, se observó mejoría clínica de hemoglobina glucosilada, glucosa de ayuno y peso, la relación E/e' tuvo una diferencia de -0.10 ($p = 0.908$). El 27.3% presentaron remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo a las 12 semanas y solo el 21.2% tuvo eventos adversos.

Conclusiones: El estudio demostró una mejoría en el perfil metabólico, pérdida de peso y remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo.

Palabras Clave: inhibidores de cotransportador sodio-glucosa², función diastólica de ventrículo izquierdo, diabetes tipo 2.

Abstract

Title: EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE EVALUATED BY USING ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.

Objective: To determine the effect of Dapagliflozin on left ventricular diastolic function by echocardiography in patients with type 2 diabetes after 3 months of treatment.

Material and Methods: Quasi-experimental, prospective, longitudinal, descriptive and analytical study; 33 patients with type 2 diabetes without coronary artery disease were included. The diastolic function of the left ventricle was evaluated using the E / E 'ratio. A comparative study was carried out with the T test and Wilcoxon test for the baseline evaluation and at 3 months; with statistical significance from a p value <0.05 for all tests.

Results: 33 subjects were evaluated, 75.80% (n = 25) women and 24.20% (n = 8) men, with a mean age of 53.2 years. After 3 months of treatment with Dapagliflozin, clinical improvement was observed in glycated hemoglobin, fasting glucose and weight, the E / E 'ratio had a difference of -0.10 (p = 0.908). 27.3% presented concentric remodeling of the left ventricle at 12 weeks and only 21.2% had adverse events.

Conclusions: The study demonstrated an improvement in the metabolic profile, weight loss and concentric remodeling of the left ventricle.

Key words: sodium-glucose2 cotransporter inhibitors, left ventricular diastolic function, type 2 diabetes.

Introducción

La diabetes es un importante problema de salud pública a nivel mundial, en nuestro país es considerada emergencia epidemiológica. Las complicaciones cardiovasculares, específicamente la insuficiencia cardíaca, es la principal causa de morbimortalidad e internamientos hospitalarios, la fisiopatología está relacionada directamente con la miocardiopatía diabética, cuya prevalencia puede llegar hasta un 60% del total de los pacientes con diabetes. Esta entidad clínica se caracteriza por una disfunción diastólica asintomática identificada en estadios más tempranos de la enfermedad cardíaca, a pesar de tener un buen control glucémico; que en conjunto con otros factores heterogéneos provoca alteración sobre el metabolismo energético cardíaco. Derivado de lo anterior es fundamental un diagnóstico oportuno y establecer una terapia eficaz. Dentro de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, los inhibidores de SGLT2, como Dapagliflozina, han demostrado en múltiples ensayos clínicos controlados que mejora la contractibilidad miocárdica evitando la progresión de la miocardiopatía diabética.

En 1954 Lundbaek ⁽²⁾, acuñó el término de miocardiopatía diabética, la describió con cambios estructurales y funcionales en el miocardio que se asocian con la diabetes sin antecedente de cardiopatía isquémica, hipertensión u otras patologías cardíacas ⁽¹⁾. El deterioro estructural contribuye a la disfunción diastólica asintomática, con posterior disfunción sistólica subclínica, progresando hasta insuficiencia cardíaca manifiesta. ⁽⁴⁾ El riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 persiste a pesar de un buen control de todos los factores de riesgo cardiovascular. ⁽⁵⁾

Los mecanismos fisiopatológicos que desarrollan miocardiopatía diabética están dados por la alteración del metabolismo energético del miocardio. El corazón sano, depende de la oxidación de sustratos, como ácidos grasos libres, glucosa, lactato y cuerpos cetónicos, para generar trifosfato de adenosina (ATP), y favorecer la contracción miocárdica normal. El vínculo entre la transferencia de energía y la contracción cardíaca se vuelve menos claro en los estados metabólicos alterados con hiperglucemia persistente, dando como resultado efectos heterogéneos sobre el metabolismo energético cardíaco, ⁽⁶⁾ la Glucotoxicidad se produce por decremento en la oxidación de glucosa, junto a una disminución en la expresión de los receptores GLUT1 y 4 a nivel miocárdico, ⁽⁷⁾ esto da como resultado la acumulación de intermedios glucolíticos que

participan en la vía del poliol, asociada con la formación de especies reactivas de oxígeno, otra vía involucrada es la vía de la hexosamina, la cual genera alteraciones en el metabolismo del calcio produciendo deficiencia en la contractibilidad del ventrículo izquierdo y por último la vía del gliceraldehido 3 fosfato generando aumento de productos finales de la glicosilación avanzada y de factor nuclear Kappa B.

Otro efecto es la Lipotoxicidad, las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres generan intermediarios lipotóxicos, los cuales producen estrés oxidativo y apoptosis de las células miocárdicas, además de promover la sobreexpresión de PPAR α en los cardiomiocitos ocasionando disminución de la expresión de la ATPasa 2a cálcica del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) favoreciendo la disfunción diastólica. ⁽⁷⁾

A nivel intracelular, la disfunción mitocondrial es inducida por la hiperglucemia crónica, que promueve un incremento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa para inducir la apoptosis y una reducción de la eficacia cardíaca. El estrés oxidativo ocurre cuando la producción de especies reactivas de oxígeno excede su degradación; originando disfunción cardíaca por daño directo a ADN y estimulación de apoptosis ⁽⁸⁾.

La presión hidrostática juega un papel fundamental, al generar sobreactivación del sistema renina-angiotensina-II-aldosterona se estimula la síntesis de colágeno, desencadenando factores proinflamatorios, con un incremento del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). ⁽⁹⁾ Una vez establecido el daño celular, la fibrosis miocárdica y endotelial progresa (que está mediada por el depósito de productos finales de glicación avanzada y apoptosis), ⁽¹⁰⁾ causan un engrosamiento de la membrana basal capilar, también generan activación de la vía del factor de crecimiento transformante β 1, lo cual produce fibrosis intersticial, en consecuencia hay reducción en la conformación cardíaca, rigidez del miocardio y alteración en la relajación cardíaca produciendo disfunción diastólica. ⁽¹¹⁾ En conclusión, un estado de estrés metabólico, da lugar a la meta inflamación (estado de inflamación sistémico crónico de bajo grado)⁽⁶⁾; lo que genera insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada a través de *disfunción microvascular*, en consecuencia una regulación a la baja de la señalización de óxido nítrico, *estrés nitrosativo el cual* modifica el estado dinámico de los constituyentes moleculares de los cardiomiocitos, y la *resistencia a la insulina*, que limita la flexibilidad metabólica cardíaca y el suministro de energía.

Algunos autores señalan los cambios estructurales como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, que surge independientemente de la presencia de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2. ⁽¹²⁾ Existe una relación directa entre el aumento del 1% en el nivel de HbA1c y un aumento de 3,0 g en la masa del ventrículo izquierdo. ^(13,14) La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo representa la principal característica estructural de la miocardiopatía diabética; esto es un factor clave en el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Uno de los principales cambios hemodinámicos es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, es un signo temprano de la miocardiopatía diabética hasta en un 70% de los pacientes. A pesar de los múltiples estudios realizados, existen inconsistencias en la prevalencia de disfunción diastólica encontrada en sujetos con diabetes tipo 2 con adecuado control metabólico. ⁽¹⁵⁾ en cuanto a la disfunción sistólica con fracción de eyección normal es frecuente en pacientes con diabetes tipo 2. Estas anomalías subclínicas se consideran un precursor de la aparición de la insuficiencia cardíaca manifiesta ⁽¹⁶⁾. Como se mencionó anteriormente la disfunción diastólica es el cambio más temprano en la miocardiopatía diabética, por lo que se considera necesario evaluar los parámetros ecocardiográficos de la función diastólica del ventrículo izquierdo en todo paciente con diabetes tipo 2. Las recomendaciones de la American Society of Echocardiography para evaluar la función diastólica, utilizan los siguientes criterios: la velocidad e' anular: e' septal <7 cm/seg, e' lateral <10 cm/seg, la relación E/e' media >14, el índice de volumen de la AI >34 ml/m² y la velocidad máxima de TR >2,8 m/seg). ⁽¹⁷⁾. Con base en lo anterior, se ha mostrado que varios fármacos hipoglucemiantes mitigan la inflamación, lo que sugiere un potencial terapéutico. Las nuevas clases de terapias antihiper glucémicas, como los inhibidores del transportador 2 de sodio y glucosa han mostrado una reducción de la mortalidad cardiovascular ⁽¹⁸⁾. El mecanismo exacto responsable de este efecto sigue sin estar claro. Un mecanismo potencial es la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, por tanto, podrían ser beneficioso esta clase de fármaco en la prevención y tratamiento de la cardiomiopatía diabética. En varios estudios se plantean la hipótesis de que el efecto potencial sobre la estructura y función del ventrículo izquierdo es multifacético ⁽¹⁹⁾. Los inhibidores de SGLT2, cuyo mecanismo para reducir la glucosa sérica, se logra mejorando la excreción urinaria de glucosa mediante

el bloqueo competitivo de los cotransportadores de sodio ligados a glucosa en los túbulos renales proximales al evitar la reabsorción de glucosa y sodio filtrado, dando lugar a glucosuria y natriuresis ^(19,20). Los efectos glucosúricos dan como resultado una pérdida aproximada de 240-400 kcal/día, lo que genera una pérdida de peso que ayuda a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Una de las hipótesis establece que la reducción sostenida del volumen y la presión sanguínea intravascular puede conducir a una reducción en la precarga y la poscarga, respectivamente, mejorando la función de ventrículo izquierdo, los inhibidores de SGLT2 también se han asociado con un aumento de los niveles circulantes de β -hidroxibutirato; las células miocárdicas captan libremente las cetonas que pueden ser una fuente más eficaz de ATP para el corazón con insuficiencia ⁽²¹⁾, además de un aumento de la eritropoyetina, por la reducción de la presión intraglomerular en lugar de la hemoconcentración por diuresis. ⁽²²⁾ Recientemente una hipótesis emergente es que los inhibidores de SGLT2 pueden inhibir directamente el intercambiador de sodio-hidrógeno (Na⁺/H⁺) del miocardio, lo que conduce a un aumento de los niveles de calcio mitocondrial, mejora la función mitocondrial, reduce el estrés oxidativo y potencialmente reduce las arritmias ⁽²³⁾. Otros efectos que pueden contribuir a mejorar la estructura y función del ventrículo izquierdo incluyen cambios favorables a la función endotelial vascular, rigidez arterial, resistencia vascular y fibrosis miocárdica ⁽²⁴⁾. Sin embargo, no está claro si estos cambios se traducen o no en efectos clínicamente significativos.

Los efectos beneficiosos de los inhibidores de SGLT2 sobre la función sistólica han sido inconsistentes en los estudios preclínicos. En investigación clínica hay relativamente pocos estudios en participantes humanos que hayan evaluado el efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre la estructura y función del ventrículo izquierdo.

Material y Métodos

Se llevo a cabo un estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico; con el objetivo de determinar el efecto de Dapagliflozina en la función diastólica del ventrículo izquierdo evaluados mediante relación E/E'. Se incluyeron 33 pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años, que acudieron a consulta externa del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza", con diagnóstico de diabetes tipo 2, que cumplieron con los criterios de inclusión de acuerdo con las pautas actuales de la Asociación Americana de Diabetes y sin enfermedad arterial coronaria; que ameriten la adición de Dapagliflozina a su control metabólico, de marzo a septiembre de 2021.

Metodología

El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula de diferencia de medias en muestras dependientes, utilizando un intervalo de confianza de 95%, agregando 20% de pérdidas, se obtuvo una "n" de 38 pacientes, con una recolección final de 33 pacientes. Se realizó un muestreo consecutivo de los pacientes que acudieron a consulta externa de Endocrinología, y que cumplieron con los siguientes criterios de selección: hombre o mujer mayor de 18 años, con diagnóstico diabetes tipo 2, HbA1C >7% y <10% a pesar del tratamiento convencional con dieta, ejercicio y/o terapia farmacológica con antidiabéticos y/o insulina con dosis estable en los 3 meses anteriores al ingreso al estudio, tensión arterial <140/90 mmHg (en caso de tener diagnóstico de hipertensión arterial estar en control (T/A <140/90mmHg) al menos un mes. Con previa firma de consentimiento informado.

Se realizó la evaluación de medidas antropométricas de peso y talla, y cálculo de índice de masa corporal, signos vitales con tensión arterial, estudios de laboratorios que incluyeron glucosa plasmática en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos y creatinina, al inicio y a los 3 meses de tratamiento con Dapagliflozina.

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100% de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas, se realizó un análisis de medidas de tendencia central (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil), la

distribución fue evaluada a partir de la prueba Shaphiro-Wilk, determinando una distribución no paramétrica a partir de un valor $p < 0.05$.

Se realizaron pruebas T pareada para comparación de medias para las evaluaciones basales y a los 3 meses de talla, peso, índice de masa corporal; para la comparación de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa sérica y para la relación E/e' basal y a los 3 meses se utilizó prueba de *Wilcoxon*, por la distribución de la población no paramétrica. Se analizó la comparación entre remodelado concéntrico con prueba McNemar. Se definió significancia estadística a partir de un valor $p < 0.05$ para todas las pruebas.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

Resultados

Se evaluaron 33 sujetos que utilizaron Dapagliflozina, 75.8% (n= 25) de sexo femenino y 24.2% (n= 8) de sexo masculino, los detalles de las características demográficas y valores basales para sexo, talla, índice de masa corporal (IMC) basales, así como el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se encuentran en la tabla 1.

El principal tratamiento previo para DM2 utilizado en la población fue metformina en 89% (n=29), seguido de insulina con el 57% (n= 19); se encontró tratamiento combinado con metformina en el 48 % (n= 16) de los sujetos, la distribución de tratamientos previos se encuentra en la figura 1.

La evaluación de peso basal la población presentó una media de 77.58 kg (DE.: 12.53 ± 2.180) y el peso después de 3 meses de tratamiento presentó una media de 75.21 kg (DE.: 12.386 ± 2.15 , $p < 0.001$); con una pérdida de -2.37 kg (figura 2).

El IMC basal presentó una media de 30.95 kg/m² (DE.: 4.576 ± 0.79), mientras que en la evaluación de 3 meses se presentó una media de 30.03 kg/m² (DE.: 4.686 ± 0.81). Se obtuvo una diferencia de -0.92 kg/m² entre la evaluación basal y 3 meses, resultado con diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001$, figura 3.

La principal comorbilidad presentada en la población fue hipertensión arterial, los detalles de comorbilidades se encuentran en la tabla 2.

En la evaluación basal de HbA1c se presentó una mediana de 8.3% (RIQ.: 2.75) mientras que la evaluación a 3 meses presentó una media de 7.41% (DE.: 0.997), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) entre los valores basales y de 3 meses, pues se presentó una diferencia de -0.89% en la población, figura 4.

La evaluación de glucosa presentó una mediana basal de 139 mg/dl (RIQ.: 109.50) mientras que en la evaluación a 3 meses se observó una mediana de 131 mg/dl (RIQ.: 34.50), se encontró una diferencia de -8.00 mg/dl entre ambas evaluaciones, diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con la prueba Wilcoxon ($p= 0.049$, figura 5).

La evaluación de disfunción diastólica valorada por ecocardiografía, fue realizada por el mismo cardiólogo ecocardiografista y el mismo equipo para disminuir la variabilidad de los resultados, el parámetro de medición fue la relación E/E' basal, la cual presentó una mediana de 8.20 (RIQ.: 3.05) mientras que para la evaluación E/E' a 3 meses presentó una mediana de 8.10 (RIQ.: 4.12), se encontró una diferencia de -0.10 a los tres meses,

sin embargo, la diferencia no mostró asociación estadísticamente significativa ($p= 0.908$) de acuerdo con la prueba Wilcoxon (figura 6). La $\Delta E/E'$ presentó una mediana de 0.15 (RIQ.: 2.18, $p= 0.003$) con un mínimo de -3.07 y máximo de 6.72; en cuanto al $\% \Delta E/E'$, presentó una media de reducción de -43.11 % (DE.: 20.07, $p= 0.416$) hacia los 3 meses. Se presentó remodelado concéntrico de ventrículo izquierdo basal en el 93.9% ($n= 31$) de los sujetos en la evaluación, después de 3 meses de seguimiento, solo el 27.30 % ($n= 9$) de los sujetos presentaron remodelado concéntrico, lo que representa una reducción del 66.60% a los 3 meses, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (figura 7).

El 21.2% ($n= 7$) de los sujetos presentaron eventos adversos, donde el 42.9% ($n= 3$) de ellos reportó náuseas, petequias en el 14.3% ($n= 1$), infección de vías urinarias en el 28.6% ($n= 2$), infección genital en el 28.6%.

Discusión

La principal causa de morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 son las enfermedades cardiovasculares, de las cuales, la insuficiencia cardíaca es la complicación más común. Estudios recientes han demostrado que la aparición de insuficiencia cardíaca en la diabetes no se debe únicamente al aumento del riesgo aterosclerótico; si no también a la miocardiopatía diabética, siendo la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo la principal característica estructural, provocando una disfunción diastólica asintomática hasta la insuficiencia cardíaca manifiesta.

Por lo tanto, la detección temprana y el tratamiento médico son de suma importancia para revertir y evitar estas anomalías cardíacas. Hay diversos estudios que han evaluado el efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre mejoría en la función diastólica del ventrículo izquierdo, dentro de los posibles mecanismos propuestos se encuentra la diuresis osmótica y natriuresis disminuyendo la precarga, también presenta efectos directos a nivel cardíaco como inhibición del canal de sodio hidrogeno 1 en el miocardio (NHE1), disminución de la actividad de la cinasa dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII) lo que disminuye la fuga del calcio sarcoplásmico por lo tanto mejora la contractilidad miocárdica. Otro probable mecanismo es el incremento de los niveles de fosforilación de proteínas reguladoras del miofilamento y por ultimo un probable modificación epigenética; así mismo provocan una reducción de la sobrecarga del sistema nervioso simpático, estimulación renal de eritropoyetina lo que ocasiona mejor suministro de oxígeno, activación de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) para disminuir el riesgo de inflamación, disminución del estrés oxidativo mejorando la función mitocondrial y a nivel metabólico mejora de la rigidez vascular, presión arterial, hemoglobina glucosilada y peso corporal.

Matsutani y colaboradores publicaron *“Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes”* (25), fue un estudio piloto prospectivo que incluyó 37 pacientes con diabetes tipo 2 con una duración media de la enfermedad de 13.5 años y una hemoglobina glucosilada de 7.9%, demostraron una mejoría significativa de la función diastólica del ventrículo izquierdo con una diferencia de relación E/e' de 1.5 ± 0.8 después de 3 meses de tratamiento con un inhibidor de SLGT2. Nuestro estudio se centró en la evaluación de la función diastólica, mediante la relación E/e', posterior a la

administración de Dapagliflozina durante 12 semanas se observó una media de reducción del $\Delta E/e'$ de 43.11 % con uso del medicamento, y una reducción de -0.10 cm/seg, lo cual no fue estadísticamente significativo.

Brown y colaboradores en el estudio DAPA-LVH, incluyeron a 64 pacientes con diabetes, normotensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo, fue un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de "prueba de concepto" con un seguimiento de 12 meses, concluyeron que probablemente los efectos positivos cardiovasculares se deben a que los inhibidores de SGLT2 disminuyen la precarga, poscarga, y peso corporal, pudiendo normalizar la hipertrofia del ventrículo izquierdo (26). Por lo anterior decidimos además evaluar el remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo (etapa inicial de la hipertrofia ventricular izquierda). En nuestro análisis se observó una regresión del remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo en el 66.6% de los pacientes después de 3 meses de tratamiento con el fármaco, la cual fue una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Con esto corroboramos aún más la importancia de la detección de anomalías estructurales cardíacas en etapas iniciales en pacientes con diabetes tipo 2, con la necesidad de una intervención oportuna, siendo los inhibidores de la SGLT2 una opción terapéutica eficaz para evitar la progresión a disfunción diastólica.

Además de los beneficios cardiovasculares ya antes descritos, los inhibidores de SGLT2 han mostrado ser eficaces en el control glucémico, así como reducción del peso corporal, mismos que fueron evidentes en nuestro estudio.

Múltiples ensayos clínicos controlados y estudios de vida real han demostrado una reducción de hemoglobina glucosilada de 0,58%, 0,77% y 0,89% con la administración de 2,5, 5 y 10 mg de Dapagliflozina, respectivamente; en nuestra población utilizamos la presentación Dapagliflozina de 10 mg, obteniéndose una reducción de 0.89%, con resultados similares.

La glucosa plasmática en ayuno demostró una diferencia de -8.00 mg/dl, comparado al inicio del estudio con significancia clínica, el 51% de los pacientes alcanzaron metas de control. Por lo tanto, corroboramos que la administración de Dapagliflozina en dosis de 10 mg tanto en monoterapia como en terapia dual es eficaz para un mejor control glucémico.

Uno de los principales problemas del paciente con diabetes es el control de peso por lo anterior, en nuestro estudio evaluamos el peso corporal, en donde hubo una reducción de -2.37 kg después de 12 semanas de tratamiento, que de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos hasta el momento es acorde a lo reportado.

Por último, nuestro estudio prospectivo fue realizado en un centro, con un tamaño de la muestra relativamente pequeña, sin embargo observamos que después del tratamiento con Dapagliflozina durante un corto periodo de tiempo, los pacientes mostraron una mejoría del remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, siendo la etapa inicial del daño en la miocardiopatía diabética, implementando un fármaco con características preventivas de complicaciones cardiacas, realizando una intervención en estadios muy tempranos de la enfermedad. Lo que nos sugiere que estudios a largo plazo pueden tener un mayor impacto sobre la relación del fármaco con la función diastólica.

Conclusión

Nuestro estudio demostró que la Dapagliflozina, es un medicamento antihiperglucemiante que mejora el control glucemia, disminuye la reducción de peso, alcanza la reducción de casi un 1% de hemoglobina glucosilada, que en un lapso corto de tiempo (12 semanas) mejoro el remodelado cardiaco observado por ecocardiografía. Es probable que por el tiempo de medición o el tamaño de la muestra no haya demostrado mejoría significativa de la función diastólica del ventrículo izquierdo, lo que nos sugiere continuar con el tratamiento a largo plazo, la evaluación del paciente a futuro y de esta manera concluir sobre el beneficio de Dapagliflozina en la función diastólica. Dapagliflozina tiene un buen perfil de seguridad del paciente que favorece la adherencia terapéutica.

Derivado de nuestros resultados sugerimos la necesidad de utilizar un medicamento como lo inhibidores de SGLT2, como parte de la terapia integral del paciente con diabetes.

Bibliografía

1. Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction. *Hum Exp Toxicol.* 2013 Jun;32(6):571-90. DOI: 10.1177/0960327112450885.
2. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet.* 1954 Feb 20; 266(6808):377-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(54)90924-1.
3. Al Hroob AM, Abukhalil MH, Hussein OE, et al. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:2155-72. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.086.
4. Mizamtsidi M, Paschou SA, Grapsa J, et al. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? *Eur J Clin Invest.* 2016 Nov; 46(11):947-53. DOI: 10.1111/eci.12673.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Ago;379(7):633-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256.
6. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan;117(2):423-34. DOI: 10.1093/cvr/cvaa217
7. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: Insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med.* 2008 Sep;121(9):748-57. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.046
8. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Investig.* 2014 Nov;5(6):623-34. DOI: 10.1111/jdi.12250.
9. Leung M, Wong VW, Heritier S, et al. Rationale and design of a randomized trial on the impact of aldosterone antagonism on cardiac structure and function in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Oct 01;12(1):1-10. DOI: 10.1186/1475-2840-12-139.
10. Jellis C, Wright J, Kennedy D, et al. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Nov;4(6):693-702. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963587.

11. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Abr;6:151-60. DOI: 10.2147/DMSO.S30968.
12. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010 Mar;11(1):31-9. DOI: 10.1007/s11154-010-9131-7
13. Skali H, Shah A, Gupta DK, et al. Cardiac structure and function across the glycemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: The Atherosclerosis Risk In the Community study. *Circ Heart Fail.* 2015 May;8(3):448-54. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001990
14. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000 May 16;101(19):2271-6. DOI: 10.1161/01.cir.101.19.2271.
15. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2001 Ene;24(1):5-10. DOI: 10.2337/diacare.24.1.5.
16. Liu JH, Chen Y, Yuen M, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Feb 03;15(1):1-7. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5.
17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Dic;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
18. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Ago 27;16(10):556-77. DOI: 10.1038/s41574-020-0392-2.
19. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016 Jul;59(7):1333-1339. DOI: 10.1007/s00125-016-3956-x.
20. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014 Dec;40(6): S4-S11.

DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72689-8.

21. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1190-5. DOI: 10.2337/db15-1356.
22. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-7. DOI: 10.14740/jocmr2760w.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep;2(9):1025-1029. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
24. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Dec;17(12):1180-93. DOI: 10.1111/dom.12572.
25. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 May 22;17(1):73. DOI: 10.1186/s12933-018-0717-9.
26. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, et al. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Aug 23;17(1):229. DOI: 10.1186/s12872-017-0663-6.

Anexos

1. Hoja de Recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
Nombre:			Número de afiliación:	
Edad:	Sexo:	Peso:	Talla:	IMC:
Tiempo de evolución de diabetes tipo 2:				
Comorbilidades:				
Hipertensión (SÍ) (NO)	Dislipidemia (SÍ) (NO)	Tabaquismo (SÍ) (NO)	Otros:	
Dieta:			Actividad física:	
Tratamiento:				
Laboratorios:				
HbA1C:			Glucosa plasmática en ayuno:	
Hemoglobina:			Hematocrito:	
Creatinina sérica:	Tasa de filtración glomerular:		Ácido úrico:	
Colesterol total:			Triglicéridos:	
Colesterol HDL:			Colesterol LDL:	
Función diastólica previo a Dapaglifozina			Función diastólica posterior a Dapaglifozina	

VARIABLE DEMOGRÁFICA	POBLACIÓN GENERAL N= 33	FEMENINO n= 25	MASCULINO n= 8	p*
Edad (años) Media±DE	53.27 ±11.846	53.56 ±11.983	52.38 ±12.165	0.673
Peso Basal (kg) Media±DE	77.58 ±12.530	76.43 ±13.403	81.18 ±9.068	0.358
Talla Basal (m) Media±DE	1.58 ±0.753	1.56 ±0.073	1.64 ±0.036	< 0.001
IMC. (kg/m²) Media±DE	30.95 ±4.576	31.32 ±5.090	29.82 ±2.235	0.431
Tiempo de Evolución DM2 (Años) Media±DE	10.00 ±11.00 [¥]	9.00 ±12.00) [¥]	10.25 ±5.970	0.397 [‡]

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos. Se expresan resultados de media y desviación estándar, excepto donde indique [¥], cuyo resultado se describe como mediana y rango intercuartil. DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2, IMC.: Índice de Masa Corporal. *Prueba T, ‡Prueba *Mann-Whitney U*; se compararon resultados por sexo de sujetos.

	POBLACIÓN GENERAL % (N= 33)
Hipertensión	54.50 (18)
Hiperlipidemia	33.30 (11)
Tabaquismo	21.20 (7)

Tabla 2. Distribución de comorbilidades en población general. Se describen porcentajes de categoría y conteo absoluto.

Tratamiento previo

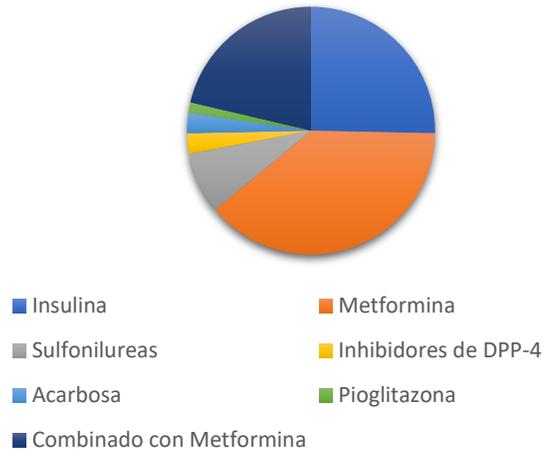


Figura 1. Gráfico circular con distribución de tratamientos previos para DM2.

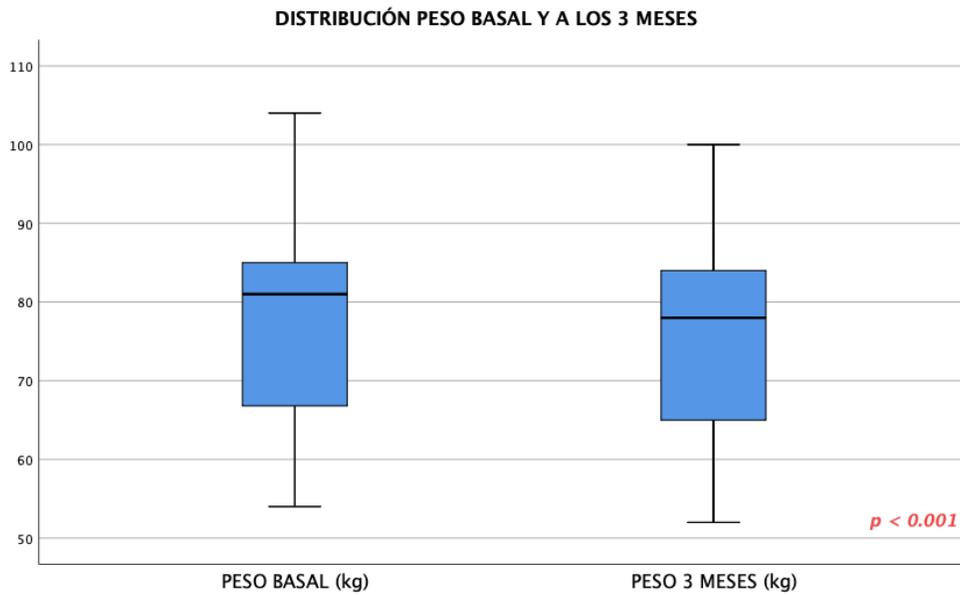


Figura 2. Boxplot con distribución de peso basal y a los tres meses. *Prueba T.

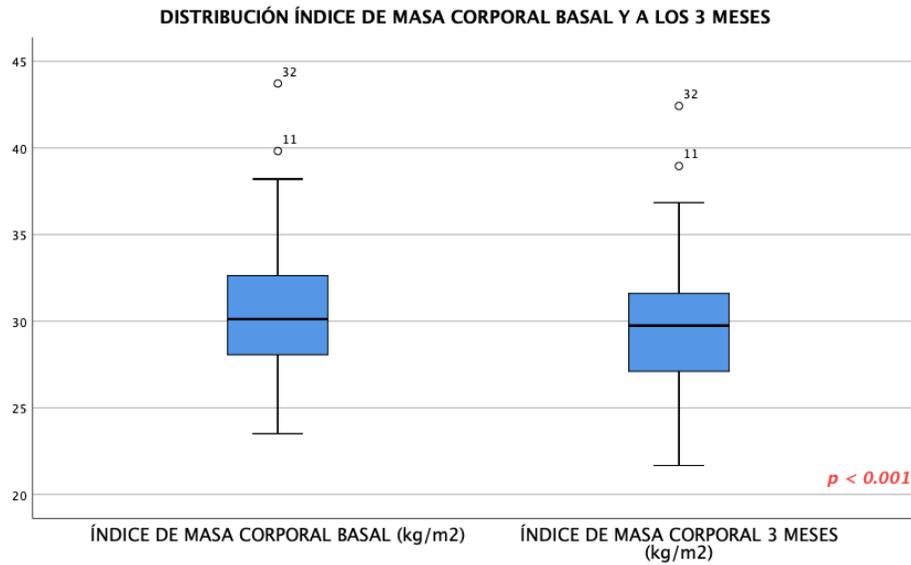


Figura 3. Boxplot con distribución de índice de masa corporal basal y a los tres meses.
*Prueba T.

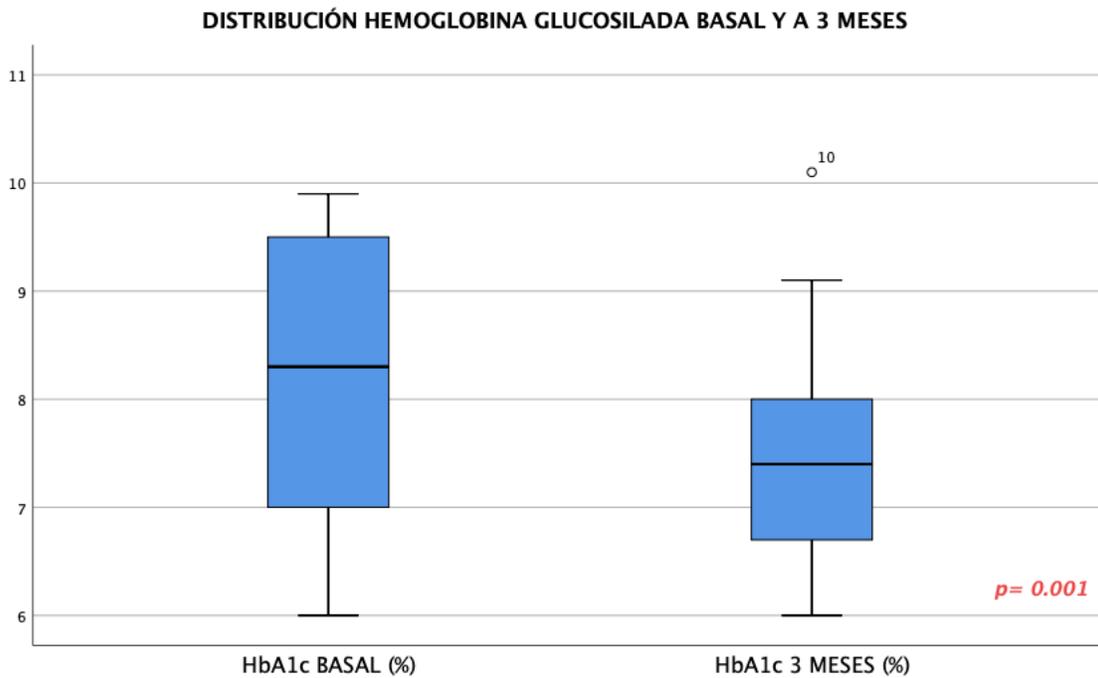


Figura 4. Boxplot con distribución de hemoglobina glucosilada basal y a los tres meses.
HbA1c: Hemoglobina glucosilada. *Prueba Wilcoxon.

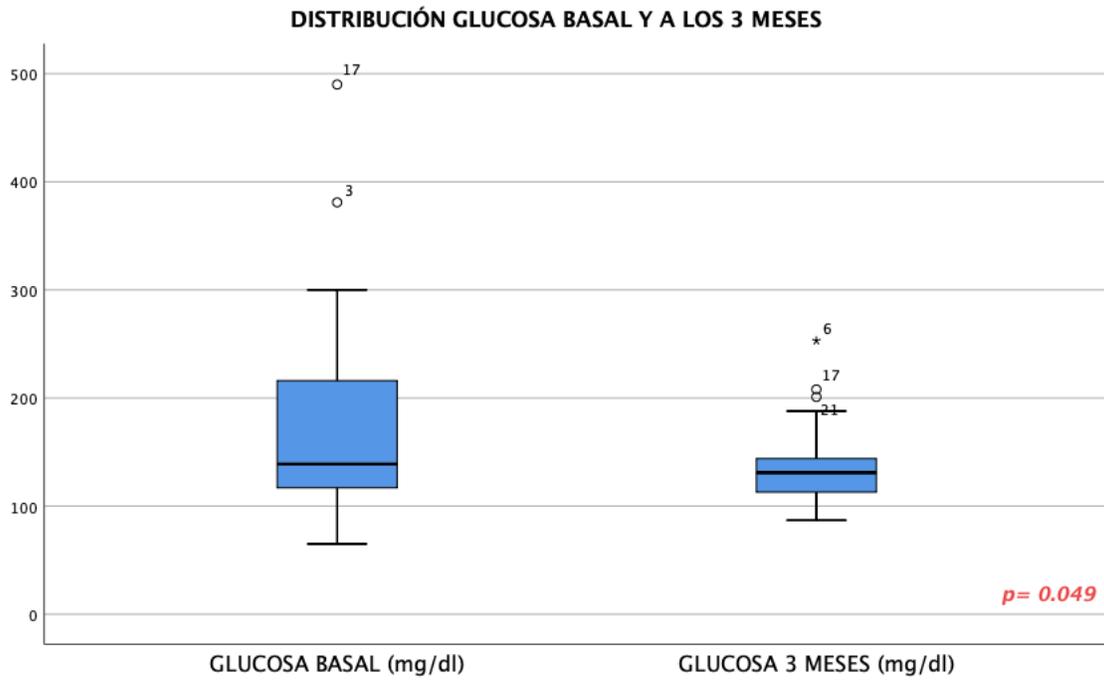


Figura 5. Boxplot con distribución de glucosa basal y a los tres meses. *Prueba Wilcoxon.

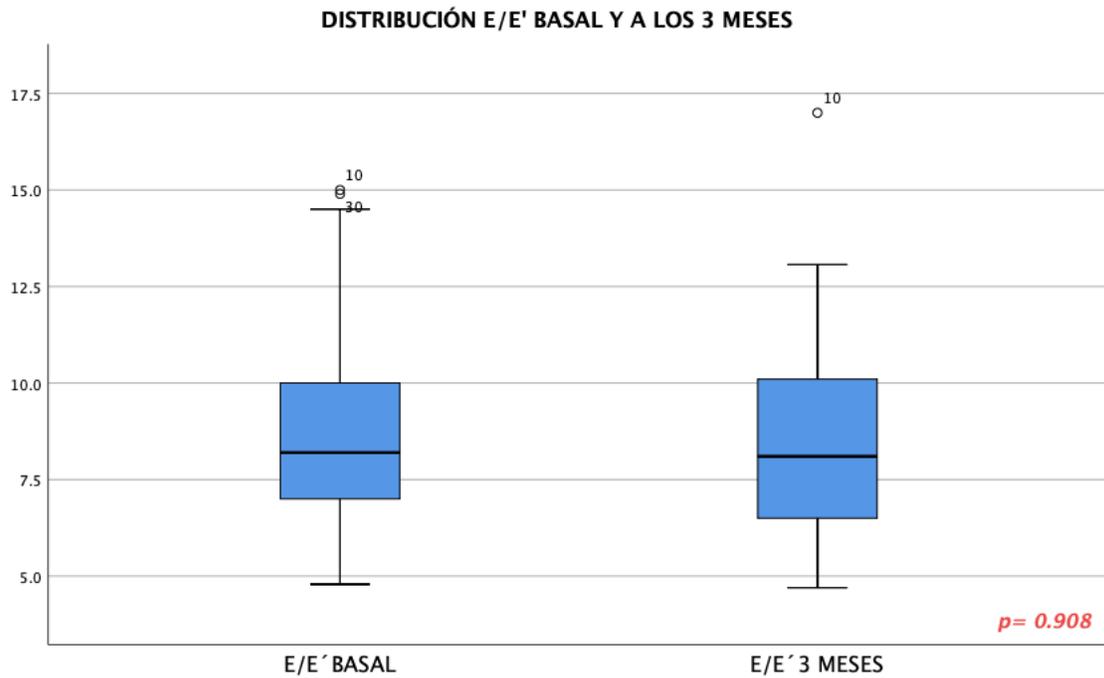


Figura 6. Boxplot con distribución E/E' basal y a los tres meses. *Prueba Wilcoxon.

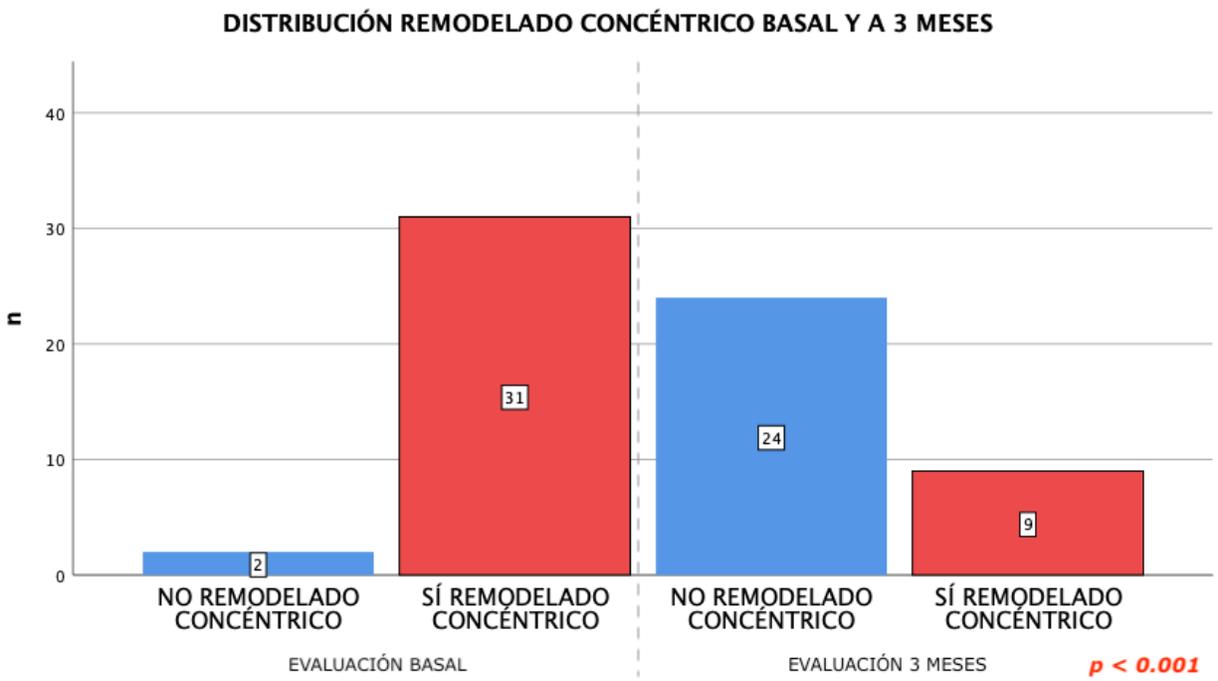


Figura 7. Distribución remodelado concéntrico por evaluación basal y a 3 meses. *Prueba McNemar.