



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

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

**TÍTULO DE TESIS:
“EFECTO DE DAPAGLIFOZINA EN EL REMODELADO
VENTRICULAR DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. ERWING ENRIQUE GONZÁLEZ GURROLA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA**



CIUDAD DE MÉXICO, 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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3604**.
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 108**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073**

FECHA **Lunes, 05 de octubre de 2020**

M.C. Juan Betuel Ivey Miranda

PRESENTE

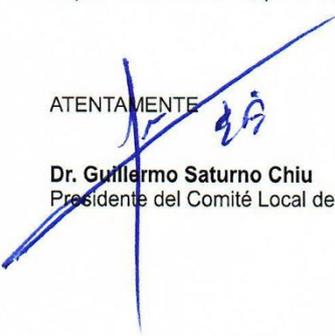
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto de dapaglifozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3604-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Saturno Chiu
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADORES:

M. C. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS, Matrícula: 98379275.

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

Teléfono: 5627

6900 ext. 22209

Email:

betuel_ivey@hotmail.com

Genaro Hiram Mendoza Zavala

Cardiólogo clínico. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS, Matrícula: 98380908.

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

Teléfono: 5627

6900 ext. 22209

Email:

dr.gmenzav@gmail.com

M. C. Antonio Magaña Serrano. Cardiólogo clínico. Jefe de división de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

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

Teléfono: 5627

6900 ext. 22209

Email:

ams03mx@hotmail.com

José Ángel Cigarroa López. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Jefe de servicio de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplantes del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México. Teléfono: 5627 6900 ext. 22209

Email: drangelcigarroa@gmail.com

M. C. Adolfo Chávez Mendoza. Cardiólogo clínico. Jefe de servicio Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc.

Ciudad de México. Teléfono: 5627 6900 ext. 22209

Email: dr.adolfochavez@gmail.com

Dr. Moisés Jiménez Santos. Departamento de Imagen Cardiovascular.
Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc.
Ciudad de México. Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Dra. Rosalba Carolina García Méndez. Departamento de Investigación.
Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc.
Ciudad de México. Teléfono: 5627 6900 ext 20932

ALUMNO DE ESPECIALIDAD

Erwing Enrique González Gurrola
Médico residente de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI,
IMSS. Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc.
Ciudad de México. Teléfono: 5627 6900 ext 22209
Email: erwing.gurrola@gmail.com

**Lugar donde se realizará el estudio:
Hospital de Cardiología del Centro Médico
Nacional Siglo XXI. Diciembre 2020 – Enero 2022**

NÚMERO DE REGISTRO

R-2020-3604-037

ÍNDICE.

CAPÍTULOS		Pág.	
IA	ABREVIATURAS	8	
IB	RESUMEN	9	
II	MARCO TEÓRICO	12	
	II. A	Infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardiaca post infarto: Magnitud del Problema	12
	II. B	Remodelado ventricular posterior al infarto	14
	II. C	Determinantes del remodelado ventricular	16
	II. D	Importancia del remodelado ventricular	19
	II. E	Abordaje del remodelado ventricular	20
	II. F	Evaluación cuantitativa del remodelado ventricular	22
	II. G	Terapias contra el Remodelado Ventricular post IAM	23
	II. H	Inhibidores SGLT2: Generalidades	24
	II. I	Mecanismos potencias de los iSGLT2	25
	II. J	Inhibidores SGLT2 y potencial anti-remodelado	27
	II. K	Impacto sobre el remodelado ventricular de ensayos clínicos fase 2	29
III	JUSTIFICACIÓN	30	
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31	
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	32	
VI	HIPÓTESIS	33	
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	34	
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	40	
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47	
X	ASPECTOS ÉTICOS	48	
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	50	
XII	CRONOGRAMA	51	
XIII	RESULTADOS	52	
XIV	DISCUSION	71	
XV	CONCLUSIONES	72	
XVI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73	
XVII	ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO	78	
XVIII	FINANCIAMIENTO	94	

IA. ABREVIATURAS

ARA: antagonista de receptores de angiotensina.

CLIES: comité local de investigación en salud.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

ECOTT: Ecocardiograma transtorácico

RMC: Resonancia magnética cardiaca.

IC: Insuficiencia cardiaca.

FEr: Fracción de expulsión reducida.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

BB: Beta bloqueador.

ARM: Antagonista de receptor de mineralocorticoides.

NT-pro-BNP: péptido Natriurético cerebral amino-terminal.

NYHA: New York Heart Association.

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

iSGLT2: inhibidor de cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Cuestionario de cardiomiopatías de Kansas City).

IAMCEST: Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

RV: Remodelado Ventricular.

IM: Infarto de Miocardio.

ICPPI: Intervención Coronaria Percutánea Primaria

IB. RESUMEN

Título: EFECTO DE DAPAGLIFOZINA EN EL REMODELADO VENTRICULAR DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST

Nombre y adscripción del Investigador Responsable e investigadores asociados:

Investigadores:

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

Dr. Genaro Hiram Mendoza Zavala. Cardiólogo clínico. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplantes de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dr. José Ángel Cigarroa López. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Jefe de servicio de clínica de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dr. Adolfo Chávez Mendoza. Cardiólogo clínico. Jefe de servicio de clínica de Insuficiencia Cardíaca de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Dr. Moisés Jiménez Santos. Departamento de Imagen Cardiovascular. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dr. Erwing Enrique González Gurrola. Médico residente de 2o año de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Marco teórico: Aunque la tasa de mortalidad aguda después del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) han disminuido constantemente en las últimas dos décadas los sobrevivientes del IAMCEST corren el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). El remodelado ventricular (RV) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca post infarto al miocardio. Este RV post-infarto es la base fisiopatológica de la insuficiencia cardíaca isquémica. Existe evidencia clínica de que la remodelación post-infarto puede prevenirse o, en algunos casos, revertirse. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son medicamentos probados como fármacos anti-remodelados. Sin embargo, el RV todavía se observa en hasta en el 48-52% de los pacientes después de IAMCEST en la era actual. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), también llamados gliflozinas, han demostrado beneficios cardiovasculares importantes. Varios estudios experimentales han demostrado en modelos animales, y pacientes con insuficiencia cardíaca potenciales efectos benéficos en el RV. Sin embargo, se desconoce el efecto de las gliflozinas sobre el RV.

Objetivos: Comparar el efecto de Dapagliflozina sobre el remodelado ventricular medido por resonancia magnética en pacientes con infarto de miocardio.

Material y métodos: Se estudiarán pacientes con infarto agudo de miocardio del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado. Se incluirán 60 pacientes con

diagnóstico de infarto agudo de miocardio que hayan sido manejados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) dentro de las primeras 12hrs desde el inicio de síntomas. Los pacientes se aleatorizarán a dos brazos (Dapagliflozina 10mg al día o placebo) el cual se administrará por 6 meses. Se analizará el remodelado ventricular medido por volumen sistólico final mediante resonancia magnética cardiaca.

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

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

Tiempo para desarrollarse: Agosto de 2020 a Diciembre 2022.

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

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes, 10 pacientes pertenecen al grupo control (47.6%) y 11 al grupo experimental (52.3%), la mayor parte de los pacientes fueron hombres (85.7%), con edad promedio de 61 años. La principal comorbilidad presente en los pacientes fue la hipertensión arterial sistémica (57%) seguida de la diabetes mellitus (42.8%). Como puede observarse, debido al proceso de aleatorización no se encuentran diferencias entre los dos grupos. la obstrucción microvascular es una condición frecuentemente encontrada en la mayoría de los pacientes evaluados. El tratamiento al egreso hospitalario de la población de estudio, en particular, el tratamiento antiremodelador no muestra diferencias entre la frecuencia de su uso en ambos grupos ni en las dosis empleadas entre el grupo experimental y el grupo control. Se observa que el uso

de Dapagliflozina disminuyó el volumen telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) de forma significativa ($p=0.027$), mientras que el grupo control presentó un aumento significativo del volumen telediastólico (VTD) del VI ($p=0.004$). Otros de los parámetros de función sistólica además del SGL presentaron mejoría con el uso de Dapagliflozina a 6 meses como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI; $p=0.024$)

Conclusiones: El inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i), Dapagliflozina, han mostrado efectos beneficiosos en disminuir los volúmenes telesistólico y telediastólico, mejorar la función diastólica por lo tanto la tasa de Remodelado Ventricular post IAM en pacientes con o sin diabetes en comparación con placebo, en una cohorte de pacientes con manejo contemporáneo basado en guías. No existió diferencias en los niveles de NT-Pro-BNP a los 6 meses de seguimiento entre grupo control y grupo con Dapagliflozina.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, remodelado ventricular post iam, iSGLT2, Resonancia Magnética Cardiaca.

II. MARCO TEÓRICO

II. A. Infarto Agudo al Miocardio e Insuficiencia Cardíaca Post IAM: Magnitud del Problema

Las enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, el infarto de miocardio (IM) y la insuficiencia cardíaca, representan una causa principal de morbilidad y mortalidad en la civilización occidental y se están convirtiendo rápidamente en una importante epidemia en países en desarrollo y subdesarrollados.[1] El número de personas que sobrevivieron a un síndrome coronario agudo ha aumentado en la última década, como consecuencia de varias mejoras en la atención de los pacientes: terapias más efectivas, el desarrollo de una red de intervención de emergencia, tiempo puerta cruce de guía de 90 minutos o menos en el creciente número de hospitales equipados para realizar una intervención coronaria percutánea primaria (ICPPI) y una mejor comprensión de los síntomas de alarma de enfermedad coronaria entre las personas.[2] Todos estos elementos contribuyen a reducir la pérdida de tejido miocárdico viable en pacientes con infarto de miocardio. Aunque las tasas de mortalidad aguda después del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) han disminuido constantemente en las últimas dos décadas, los sobrevivientes del IAMCEST corren el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC), como lo demuestran las estadísticas de altas hospitalarias por insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos en los últimos 30 años (de aproximadamente 440,000 en 1980 a 1,023,000 en 2010) una enfermedad con tasas de mortalidad del 50% en 5 años desde el diagnóstico.[3] A pesar de una reducción de aproximadamente el 50% del tamaño del infarto con estrategias modernas de revascularización en comparación con la ausencia de reperfusión, la insuficiencia cardíaca se desarrolla dentro de los años posteriores al primer infarto de miocardio en el 8% de los hombres y el 18% de las mujeres entre 45 y 64 años de edad.[3]

Insuficiencia Cardíaca: Magnitud del Problema

La insuficiencia cardíaca (IC) es una pandemia mundial en crecimiento con un aumento del 14% en la prevalencia desde 1990 a la asombrosa cifra de 41 millones de pacientes en todo el mundo en 2010. Con la mejora de los resultados cardiovasculares agudos y una mayor esperanza de vida, este número aumentará aún más. La IC ya es una de las principales causas de hospitalización en pacientes de edad avanzada. Esto se traduce en una carga financiera creciente en el sistema de salud; costó \$ 39,2 mil millones solo en los EE. UU. en 2010.[4] El curso clínico del infarto de miocardio tratado con éxito se puede dividir en tres fases fisiopatológicas, la primera es donde la implementación de la terapia de reperfusión mecánica y / o farmacológica limita el infarto primario y logra la recuperación aguda del miocardio. La segunda es donde el proceso de restauración del flujo coronario inicia concomitantemente procesos nocivos que producen disfunción miocárdica transitoria ('aturdimiento') y expansión tardía del infarto, denominada 'lesión letal por reperfusión'. La fase final ocurre en los meses posteriores al infarto de miocardio, cuando tanto el miocardio infartado como el no infartado son vulnerables a cambios adversos en la arquitectura ventricular, o 'remodelación ventricular' incluyendo adelgazamiento progresivo y

expansión de la pared ventricular infartada, dilatación de la cavidad, transición a una geometría ventricular más esférica, y finalmente disminución de la fracción de eyección.[5] EL Remodelado Ventricular Adverso es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca post MI y todavía se observa en hasta en el 48-52% de los pacientes después de IAMCEST esto registrado en 2 cohortes contemporáneas.[6] [7] La remodelación pos infarto que conduce a la disfunción ventricular izquierda es un poderoso determinante pronóstico negativo. Este remodelado pos-infarto es la base fisiopatológica de la Insuficiencia Cardíaca Isquémica, así como el Remodelado Ventricular es la razón más común de insuficiencia cardíaca tardía después del infarto de miocardio.[8]

II. B. Remodelado Ventricular posterior al Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST: Definición, Fisiopatología y Factores Contribuyentes

Los modelos experimentales en animales y los estudios de seguimiento longitudinal en pacientes con IAM grande no reperfundido han llevado a la identificación de un proceso dinámico que involucra el músculo cardíaco que ocurre después del IAM, pero separado y en gran medida independiente de los cambios isquémicos iniciales.[9] La definición de remodelación ventricular (o cardíaca) se refiere a cambios en el tamaño, la forma, el grosor y la elastancia de los ventrículos izquierdo y / o derecho que involucran los segmentos miocárdicos infartados y no infartados, y que conducen a un deterioro de la contractilidad sistólica regional o global y de función diastólica.[10] Los cambios pueden progresar durante semanas y meses después del infarto de miocardio y provocar un empeoramiento de la dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica, síntomas de insuficiencia cardíaca, necesidad de hospitalización y muerte prematura. Aunque la descripción original de la remodelación adversa se refiere a los cambios macroscópicos, la investigación en las últimas décadas ha identificado un proceso de remodelación celular y molecular que precede y causa los cambios macroscópicos de la remodelación ventricular. [11]El miocardio está compuesto por cardiomiocitos, células endoteliales, fibroblastos y leucocitos residentes e infiltrantes. Cada uno de estos componentes celulares desempeña un papel en la prevención o promoción de la remodelación ventricular adversa (Figura 1). [8, 9]

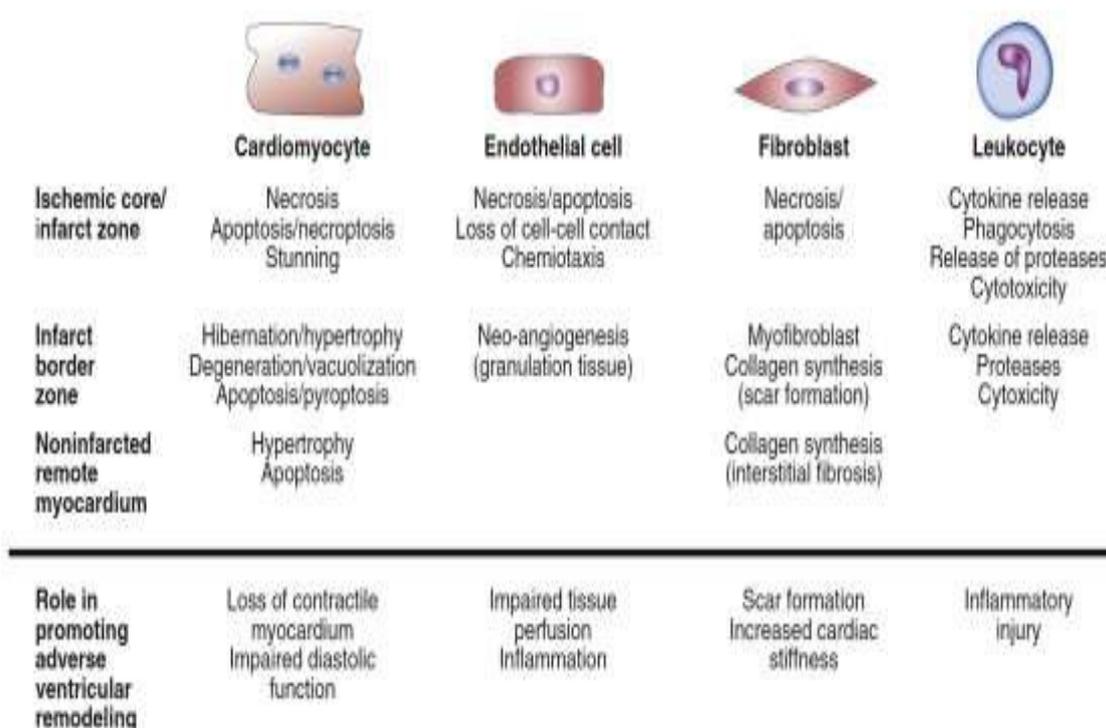


Figura 1: Contribución de los diferentes componentes celulares en la remodelación ventricular.

El conocimiento de los factores mecánicos y moleculares que conducen a la remodelación ventricular podría guiar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra la insuficiencia cardíaca. [12] La remodelación cardíaca se da como cambios en la expresión del genoma que resultan en cambios moleculares, celulares e intersticiales, que conducen a cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón y la vasculatura. La reparación cardíaca después de un IAM resulta de una serie de eventos finamente orquestados y complejos, que se pueden dividir en 4 fases: [8, 13–15] Una fase inflamatoria, una fase reparativa, fase proliferativa y fase madurativa. Iniciados por una intensa inflamación estéril e infiltración de células inmunes (fase inflamatoria) que sirven para digerir y eliminar las células dañadas y el tejido de la matriz extracelular ($\approx 3\text{--}4$ d en ratones), seguido de una fase reparadora con resolución de inflamación, proliferación de (fibroblastos), formación de cicatrices y neovascularización durante los próximos días. La activación inflamatoria temprana es un evento necesario para la transición a programas reparativos y proliferativos posteriores. La contención adecuada y oportuna y la resolución de la inflamación son determinantes adicionales de la calidad de la cicatrización de heridas; Se debe lograr un equilibrio fisiológico adecuado entre estas 2 fases para una reparación óptima. Una fase inflamatoria prolongada desproporcionadamente, de magnitud excesiva o insuficientemente suprimida puede provocar daño tisular sostenido y cicatrización inadecuada, formación defectuosa de cicatrices y una mayor pérdida de células y disfunción contráctil, promoviendo así la expansión del infarto, la remodelación adversa y la dilatación de la cámara. Fase Reparativa: La transición de la fase inflamatoria a la fase reparativa y proliferativa después del infarto de miocardio es impulsada por cambios en el microambiente cardíaco. La supresión oportuna y la contención espacial de la reacción inflamatoria pos-infarto depende de la liberación de mediadores antiinflamatorios secretados (como IL-10, miembros de la familia TGF- β y mediadores pro resolventes derivados de lípidos) y de la activación de señales de parada intracelulares para inhibir la respuesta inmune innata. Los defectos en las vías moleculares responsables de la supresión y resolución de la respuesta inflamatoria pueden estar involucrados en la patogénesis de la remodelación adversa y la insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio. Fase Proliferativa: La expansión de la población de fibroblastos cardíacos y la conversión en miofibroblastos sintéticos son características de la fase proliferativa de la reparación cardíaca.[8] Los miofibroblastos son fibroblastos modulados fenotípicamente que desarrollan fibras de estrés y expresan proteínas contráctiles, como la actina del músculo liso α y la isoforma embrionaria de la miosina del músculo liso. Por lo tanto, después del infarto de miocardio, los fibroblastos intersticiales que sobreviven a la lesión isquémica, o las células reclutadas de áreas viables vecinas, pueden sufrir transdiferenciación de miofibroblastos, en respuesta al aumento de los niveles de TGF β bioactivo y a los cambios en la composición de la matriz extracelular circundante. Fase Madurativa: La fase proliferativa de la reparación cardíaca es seguida por la maduración de la cicatriz, ya que la matriz extracelular se reticula y las células reparadoras se desactivan y pueden sufrir apoptosis.

II. C. Determinantes Del Remodelado Ventricular Adverso: Tamaño del Infarto y "Fenómeno de No reflujo"

El tamaño del infarto es el predictor más importante de Remodelado Ventricular Adverso, y depende linealmente de la cantidad de rescate miocárdico por reperfusión ("el tiempo es músculo").[16] Un tamaño de infarto más grande, una mayor extensión de las anomalías iniciales del movimiento de la pared y una mayor reducción inicial de la función sistólica global son predictores independientes de remodelación ventricular adversa. Hay muchos predictores de remodelación ventricular que se pueden evaluar con diferentes modalidades de imágenes cardíacas.[17] Los pacientes que desarrollan remodelación ventricular pos-infarto generalmente tienen un volumen mayor y una FEVI más baja como características basales pos-infarto (Figura 2). El mejor predictor independiente de la remodelación ventricular izquierda es el tamaño del infarto, que puede cuantificarse como el porcentaje de masa ventricular izquierda con realce tardío de gadolinio en imágenes de IRM. [4, 18]Otros predictores de la remodelación ventricular son las formas irreversibles de lesión por isquemia-reperfusión de la microvasculatura cardíaca, que son la obstrucción microvascular (OMV) y la hemorragia intramiocárdica (IMH). OMV se identifica como un área hipointensa dentro del miocardio infartado en imágenes IRM de realce de gadolinio temprano y tardío. Este fenómeno, es decir, el no reflujo del tejido miocárdico se puede observar en hasta el 50% de los pacientes con IAMCEST. [18]Como tal, la falta de reperfusión oportuna debido a un tratamiento ineficaz o presentación tardía presagia un pronóstico desfavorable. La reperfusión a nivel tisular deteriorada, o "Fenómeno de no reflujo", se relaciona con la persistencia de la obstrucción microvascular a pesar de la permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica. La reducción del tiempo de reperfusión, incluido el inicio del tratamiento antes de la llegada al hospital y la optimización de las terapias antiplaquetarias y anticoagulantes, parece favorecer una reperfusión mas completa, prevenir el no flujo y combatir los cambios adversos de remodelación.[11]

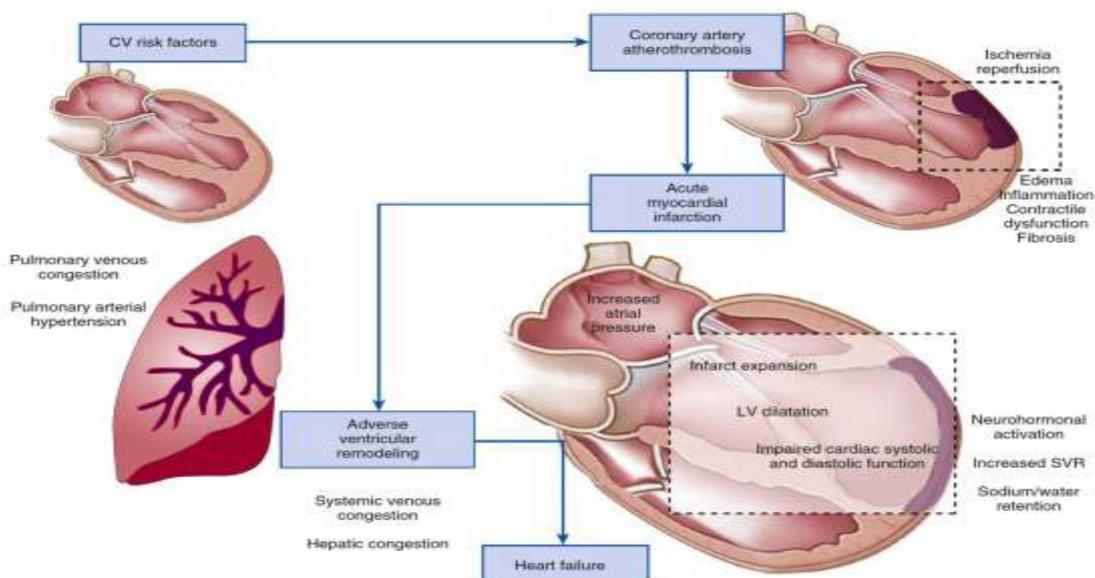


Figura 2: Remodelación ventricular adversa después de infarto agudo de miocardio (IAM).

Poscarga, precarga y tensión de pared

El aumento de la tensión de la pared (estiramiento) induce señales pro hipertróficas, profibróticas y proapoptóticas en el corazón. La hipertensión arterial sistémica preexistente es común en pacientes con IAM y predice una remodelación ventricular desfavorable. Este aumento del riesgo a menudo está relacionado con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, lo que hace que el miocardio sea más sensible a la isquemia y a los cambios en la precarga y la poscarga. Las presiones de llenado ventricular elevadas durante el infarto de miocardio, secundarias a la relajación alterada y / o la retención de líquidos, reflejan un compromiso hemodinámico más severo y predicen un peor resultado. Marcadores de estrés anormal en la pared, es decir, los péptidos natriuréticos predicen la remodelación cardíaca adversa y la insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio.[19]

Activación Neurohormonal

La traducción de los resultados de los estudios preclínicos del bloqueo neurohormonal a ensayos clínicos en IAM ha sido uno de los mayores éxitos científicos y clínicos en cardiología. En modelos experimentales, un IAM grande no perfundido induce una activación intensa de la renina-angiotensina-aldosterona y los sistemas adrenérgicos simpáticos. Estos sistemas responden a lesiones e hipoperfusión y están altamente conservados a través de la evolución. Durante el infarto agudo de miocardio, como consecuencia de la isquemia y las lesiones, la contractilidad disminuye y aumentan las presiones de llenado, lo que lleva a una reducción en el volumen sistólico y la vasoconstricción refleja y la taquicardia en un intento de mantener una perfusión adecuada de los órganos vitales. Aunque estos mecanismos son esenciales para la supervivencia inmediata durante un IM grande, también promueven la remodelación ventricular adversa y la IC al favorecer la extensión del tamaño del infarto secundario a una mayor demanda, la expansión del infarto debido al aumento de la tensión de la pared y la hipertrofia excéntrica compensatoria en respuesta a una mayor carga posterior (Figura 3). [20]Cuanto mayor es el tamaño del infarto y el compromiso hemodinámico inicial, mayor es el grado de activación neurohormonal y es más probable la progresión hacia la remodelación ventricular adversa. De acuerdo con estas observaciones, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (o los bloqueadores del receptor de angiotensina), los bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos y los antagonistas de la aldosterona reducen la probabilidad y la gravedad de la remodelación ventricular adversa en el IM de alto riesgo. [21]

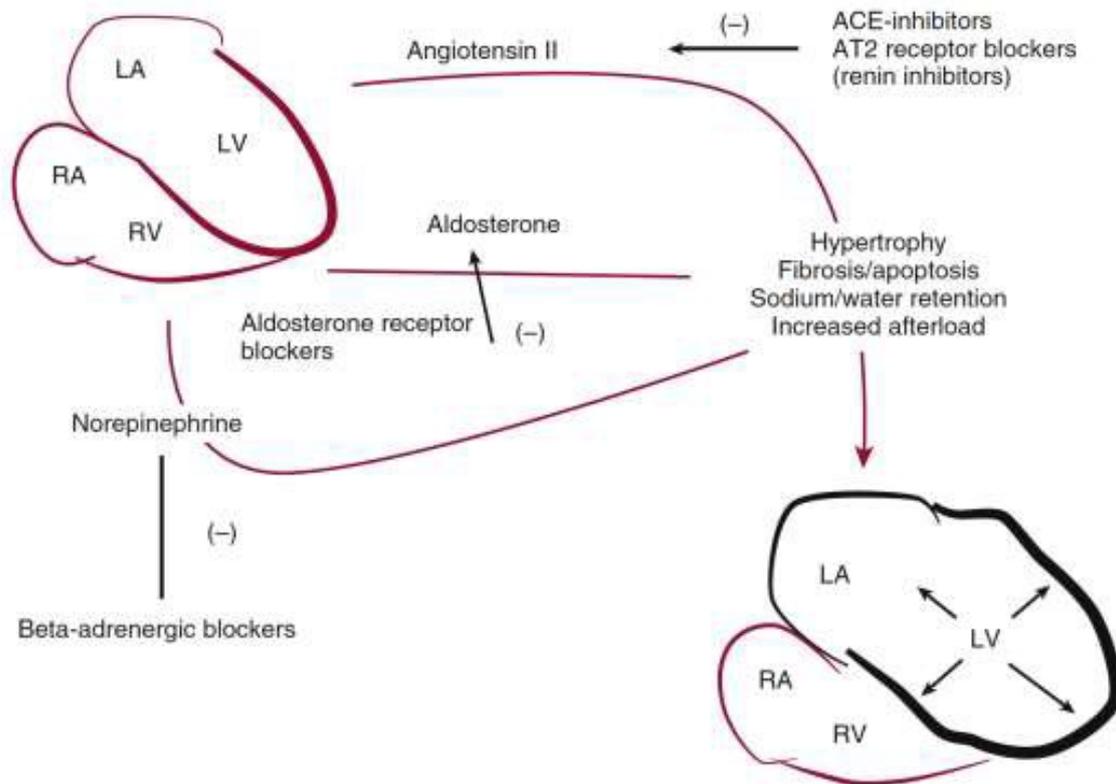


Figura 3: Activación neurohormonal y remodelación ventricular. La lesión tisular inicial y las consecuencias hemodinámicas inician la activación neurohormonal sistémica caracterizada por la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático neuroadrenérgico.

II. D. Importancia del Remodelado Ventricular post Infarto Agudo Al Miocardio como marcador de mal pronóstico.

El Remodelado Ventricular (RV) se asocia con un mal resultado en pacientes con infarto agudo de miocardio. El RV es un predictor de insuficiencia cardíaca, y por esta razón asume un valor pronóstico negativo.[22] Cuando un paciente desarrolla Remodelado Ventricular pos-infarto, tiene un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca o muerte súbita debido a una arritmia letal. La hipertrofia excéntrica, como la observada durante la remodelación ventricular posterior al infarto, se asocia con un aumento triple en el riesgo de eventos cardíacos adversos importantes, incluida la muerte por causas cardiovasculares, reinfarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y paro cardíaco (HR: 3,1; IC del 95%: 1.9–4.8, $p < 0.01$).[23] Los volúmenes ventricular diastólico final y sistólico final se correlacionan directamente con la mortalidad y la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca: Solomon y colaboradores informaron un riesgo relativo de 1.06 (IC 95%: 1.02–1.11, $p = 0.009$) por cada 10 ml de aumento del volumen diastólico final y de 1.11 (IC 95%: 1.04–1.19, $p = 0.001$) por 10 ml de aumento en el volumen sistólico final. [24] La reversión de la remodelación del VI es un factor importante para reducir la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, la evaluación del Remodelado Ventricular es de gran importancia, ya que el objetivo de la terapia en la insuficiencia cardíaca es invertir, detener o al menos retrasar la remodelación. El grado de remodelación adversa se asoció con la mortalidad y, a pesar del seguimiento cercano, las tasas de mortalidad en los sobrevivientes de infarto de miocardio después del alta hospitalaria superaron el 5% y el 10% a 1 y 12 meses, respectivamente. [3]

II. E. Abordaje del Remodelado Ventricular en la Práctica Clínica Moderna

EL Remodelado Ventricular es un marcador sustituto establecido para la gravedad de la enfermedad después de un IAM. Usando la clasificación de Insuficiencia Cardíaca (IC) del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA), el agrandamiento o disfunción ventricular se conoce como "IC estadio B ": enfermedad cardíaca estructural que predispone a la insuficiencia cardíaca. De hecho, una remodelación más extensa predice síntomas de insuficiencia cardíaca, necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte prematura por insuficiencia cardíaca o arritmias. [9, 25] Además, los tratamientos que han demostrado combatir el remodelado ventricular adverso también reducen la mortalidad tardía relacionada con el IM. Por lo tanto, es un estándar de atención evaluar las dimensiones cardíacas y la función sistólica durante la hospitalización inicial en pacientes con IAM agudo, y luego nuevamente dentro de los 6 meses para identificar sujetos de alto riesgo.

Tratamiento Medico Guiado Por Guías

La reperfusión oportuna durante el IM es la base de la terapia y el primer paso para limitar el tamaño del infarto y disminuir la probabilidad de remodelación adversa. Una vez que se ha logrado la reperfusión y / o la estabilización, la terapia médica complementaria está indicada para la prevención de la remodelación ventricular adversa (cuadro 1). Además, las directrices ACC / AHA recomiendan la estratificación por el riesgo de insuficiencia cardíaca en el paciente con IM. [26, 27]

Bloqueadores de angiotensina y aldosterona

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en pacientes con IAM representa uno de los éxitos más ilustres de la investigación traslacional. La investigación en animales con IAM demostró la activación sistémica y regional del sistema renina- angiotensina e identificó en la ECA un paso limitante en cascada. [11, 28] La reducción de los niveles de angiotensina II con inhibidores de la ECA (IECA) mejoró significativamente el proceso de remodelación ventricular, previniendo la remodelación adversa. Sin embargo, esos ensayos clínicos mostraron que los beneficios acumulados para los diferentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina- aldosterona se limitaban principalmente a aquellos pacientes que ya mostraban signos de remodelación adversa antes del inicio de la terapia (es decir, agrandamiento del ventrículo izquierdo o disfunción sistólica) [29, 30]. Aquellos pacientes con pequeños tamaños de infarto o pequeñas áreas de anomalías en el movimiento de la pared y función sistólica global preservada tendieron a tener un buen desempeño, independientemente del tratamiento.

MEDICATION	RECOMMENDATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MI (IN ABSENCE OF CONTRAINDICATIONS)
β-Adrenergic receptor blocker(s)	<ul style="list-style-type: none"> • All patients (class I, LOE B)
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor(s)	<ul style="list-style-type: none"> • All patients (class IIa, LOE A) • Symptomatic heart failure (class I, LOE A) • LVEF <40% (class I, LOE A) • Anterior location (class I, LOE A)
Angiotensin receptor blocker(s)	As an alternative to ACE inhibitor(s) (class I, LOE B)
Aldosterone antagonist(s)	In addition to ACE inhibitor(s) if LVEF <40% and: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic heart failure (class I, LOE B) • Diabetes mellitus (class I, LOE B)

Cuadro 1: Terapia Médica para Prevenir el Remodelado Ventricular Pos-IAM.

II. F. Evaluación Cuantitativa del Remodelado Ventricular: Resonancia Magnética como Estándar de oro para el análisis del Remodelado Ventricular Izquierdo.

La evaluación cuantitativa de la remodelación ventricular se puede utilizar para predecir el resultado clínico y los efectos terapéuticos de una intervención farmacológica o de dispositivo. La evaluación de la remodelación ventricular (es decir, los cambios característicos en el volumen ventricular y el grosor y la forma de la pared) a menudo se conoce como un posible punto final subrogado de los efectos de medicamentos o dispositivos en los resultados de la insuficiencia cardíaca. [2, 28] La imagen por resonancia magnética cardíaca (IRC) proporciona una evaluación precisa y reproducible de la función del VI global y regional y permite la cuantificación de la fibrosis. La mayoría de los estudios que evaluaron el valor pronóstico del RV después del IAMCEST utilizaron ecocardiografía y se realizaron hace más de 15 años, antes de la era de ICP. Un aumento del 20% en los volúmenes del VI, basado en el límite superior del IC del 95% de la variabilidad intraobservador para Δ EDV, se ha utilizado ampliamente para definir el RV. [17] La evaluación de la función VI global y regional utilizando IRM es más precisa que el ECOTT debido a su análisis 3D, mayor resolución espacial y variabilidad intraobservador superior. La definición de RV después del IAMCEST usando imágenes de IRM el criterio de RV más frecuente fue un aumento del 20% en el VTD o el VTDI o un aumento del 15% en VTS o VTSI. [4]

II. G. Terapias contra el Remodelado Ventricular post IAM

Existen evidencias clínicas de que la remodelación pos-infarto puede prevenirse o, en algunos casos, revertirse. Este proceso se ha denominado remodelación inversa y podría lograrse con intervenciones farmacológicas o mecánicas, o con un enfoque combinado. [12] Si bien los enfoques mecánicos requieren cirugía y están reservados para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que cumplen con criterios estrictos de elegibilidad, los medicamentos son la estrategia preferida para tratar pacientes con insuficiencia cardíaca leve o para prevenir la remodelación ventricular pos-infarto. La Tabla 1 resume las terapias actuales que son capaces de inducir la remodelación inversa, junto con algunas de las intervenciones experimentales que han sido efectivas en ensayos piloto. [1]

	Mechanism of action	Notes
<i>Class of drugs</i>		
ACE inhibitors/ARBs [70, 71]	RAAS antagonism	
Antialdosterone diuretics [72]	RAAS antagonism	
β -blockers [73]	Reduce cardiotoxic effects of chronic β -adrenergic stimulation and improve heart responsiveness to physiological adrenergic stimulation	
NO donors plus hydralazine [74]	Increase cGMP and reduce preload	
MMPs inhibitors [75]	Inhibit ECM remodelling	Experimental. No evidences in humans
eNRG-1 [76, 77]	Protonates cardiomyocyte survival pathways	Experimental
<i>Type of mechanical intervention</i>		
CRT [44, 78]	Increases GSK-3 β activity and improves LV contractility	Eligibility: patients with symptomatic HF and LBBB
LVAD [44, 79]	Reduces LV workload	Eligibility: patients with severe HF as bridge to recovery or bridge to heart transplant
Mitral valve surgery [80]	Reduces LV workload	Eligibility: patients with severe mitral regurgitation
Diastolic cardiac restraint devices [81, 82]	Reduce myocardial wall tension	Experimental

Tabla 1: Terapias Capaces de Inducir Remodelado Reverso.

Los IECA y ARB han consolidado su eficacia como fármacos anti remodelados, debido a su acción como antagonistas del sistema (RAAS) que juega un papel causal importante en la fibrosis ventricular. Una terapia combinada con un IECA o un ARB y un diurético anti-aldosterona es más efectiva que una monoterapia para revertir la remodelación. [27]

II. H. Inhibidores SGLT-2: Generalidades y Efectos Cardiovasculares

Los inhibidores de SGLT2, también llamados gliflozinas, son una clase de medicamentos que alteran la fisiología esencial de la nefrona; a diferencia de los inhibidores de SGLT1 que modulan los canales de sodio / glucosa en la mucosa intestinal. Todos estos avances están dentro de la influencia de la familia de genes # SLC5A. El principal efecto metabólico parece mostrar que esta clase farmacéutica inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón y, por lo tanto, disminuye el azúcar en la sangre.[31] Actúan inhibiendo la proteína de transporte de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Los inhibidores de SGLT2 se usan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DM2). Además del control de la glucemia en la sangre, se ha demostrado que las gliflozinas proporcionan un beneficio cardiovascular significativo en pacientes con DM2. [32] Varios medicamentos de esta clase han sido aprobados o están actualmente en desarrollo. Se han desarrollado varios inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2 (SGLT2) para tratar la hiperglucemia en la DM2, que actúan inhibiendo la absorción de glucosa en el túbulo proximal del riñón. Se han realizado varios ensayos clínicos importantes para evaluar la seguridad y eficacia de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes (con enfermedad vascular establecida, múltiples factores de riesgo cardiovascular o insuficiencia renal) y en aquellos con insuficiencia cardíaca establecida y fracción de eyección reducida (con y sin diabetes tipo 2). Sin embargo, el reciente ensayo de evento de resultado cardiovascular de Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (EMPA-REG OUTCOME) fue un ensayo histórico, ya que demostró por primera vez que un agente reductor de la glucosa podía reducir los eventos CV.[33] Los hallazgos más sorprendentes de este ensayo histórico fueron los profundos efectos tempranos del cotransportador de sodio-glucosa 2 inhibidor (SGLT2i), Empagliflozina en ECV y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), que se redujeron en 38% y 35%, respectivamente. La mortalidad por todas las causas también se redujo en un 32%. En el ensayo Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE TIMI 58), el tratamiento con Dapagliflozina no fue inferior al placebo con respecto a los eventos cardiovasculares adversos mayores, pero resultó en una tasa más baja del otro resultado de eficacia primaria previamente especificado (el compuesto de eventos cardiovasculares o Hospitalización por IC) que reflejó una tasa más baja de hospitalización por IC. [34] También se han informado reducciones significativas en hospitalización por IC para canagliflozina, en el programa de Estudio de Evaluación Cardiovascular de Canagliflozina (CANVAS).[35] Estos efectos consistentes de la terapia de reducción de glucosa SGLT2i en hospitalización por IC sugieren que los beneficios pueden ser un efecto de clase y tal vez independiente del control glucémico. [36] Es probable que este sea el caso ya que el ensayo Dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (DAPA-HF) informó recientemente que la Dapagliflozina redujo significativamente la incidencia de ECV y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con y sin DM2.[37, 38]

II. I. Mecanismos Potenciales por los cuales la Inhibición de SGLT-2 es Cardioprotectiva

Se ha propuesto un número considerable de teorías para explicar los efectos beneficiosos de los inhibidores de SGLT2. [32]Estos incluyen efectos beneficiosos de la inhibición de SGLT2 en lo siguiente: 1) disminución de la presión arterial; 2) aumento de la diuresis / natriuresis; 3) mejorar el metabolismo de la energía cardíaca; 4) prevención de la inflamación; 5) pérdida de peso; 6) mejorar el control de la glucosa; 7) inhibir el sistema nervioso simpático; 8) prevenir la remodelación cardíaca adversa; 9) prevención de lesiones por isquemia / reperfusión; 10) inhibir el intercambiador cardíaco Na^+ / H^+ ; 11) inhibición de SGLT1; 12) reducir la hiperuricemia; 13) aumento de la autofagia y la degradación lisosómica; 14) disminución de la masa grasa epicárdica; 15) aumento de los niveles de eritropoyetina (EPO); 16) aumento de las células progenitoras provasculares circulantes; 17) disminución del estrés oxidativo; y 18) mejorar la función vascular.

Metabolismo De Energía Cardíaca Mejorado.

Cambios dramáticos en el metabolismo energético ocurren en el corazón que falla. A medida que progresa la insuficiencia cardíaca, se produce una disminución continua en el metabolismo oxidativo mitocondrial, y el corazón se vuelve más dependiente de la glucólisis como fuente de energía. La oxidación de la glucosa mitocondrial disminuye en el corazón que falla, lo que lleva a una disminución en la producción de energía y un corazón sin combustible. El desacoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa en el corazón que falla también conduce a una mayor producción de protones que conduce a una disminución de la eficiencia cardíaca (trabajo cardíaco / consumo de O_2). Esta disminución en la eficiencia cardíaca no se limita a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, sino que también ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada con hipertrofia ventricular izquierda (VI) que también tienen una reducción eficiencia mecánica del VI. Se ha propuesto que los efectos beneficiosos de los inhibidores de SGLT2 en la insuficiencia cardíaca pueden ocurrir al mejorar la energía cardíaca y mejorar la eficiencia cardíaca. [31]Los inhibidores de SGLT2 aumentan los niveles de cetonas circulantes, secundarios a la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, que luego son utilizados por el hígado para la cetogénesis. Los niveles circulantes de cetonas pueden aumentar después del tratamiento con inhibidores de SGLT2 incluso en ausencia de diabetes. Estas cetonas se han propuesto para mejorar la energía y la eficiencia cardíacas al ser un combustible "ahorrativo" para el corazón. Sin embargo, hemos demostrado que las cetonas no son una fuente más eficiente de combustible para el corazón, sino que son una fuente adicional de combustible para el corazón que falla. El corazón que falla tiene "falta de energía", debido principalmente a una disminución en el metabolismo oxidativo mitocondrial. La oxidación de la cetona aumenta en el corazón que falla, que se ha propuesto que es un proceso metabólico adaptativo. El aumento de los niveles de cetonas en plasma en la sangre debido a la inhibición de SGLT2 aumenta las tasas de oxidación de cetonas cardíacas y, por lo tanto, mejora el suministro de energía al corazón que falla. [31] En ratones diabéticos cardiomiopáticos, los aumentos inducidos por

Empagliflozina en la oxidación de cetonas cardíacas proporcionan una fuente adicional de combustible para el corazón, que se asocia con una mejora en el rendimiento cardíaco.

II. J. Inhibidores SGLT-2 y Potencial Aplicación en el Remodelado Ventricular Izquierdo.

Prevenir El Remodelamiento Cardíaco Adverso.

La remodelación cardíaca adversa es un contribuyente importante a la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Esto incluye el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, inflamación y muerte celular por cardiomiocitos. Varios estudios experimentales y en humanos han demostrado los efectos beneficiosos de la inhibición de SGLT2 en la remodelación cardíaca. [37, 39–42] En un ensayo aleatorizado, las personas con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad arterial coronaria fueron tratadas con Empagliflozina versus placebo durante 6 meses. El cambio de resultado primario en el índice de masa del VI (evaluado por resonancia magnética cardíaca) fue significativamente menor en aquellos tratados con Empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. [43] Aunque estos datos no proporcionan información sobre el mecanismo exacto de acción, sí sugieren que incluso la exposición a corto plazo a los inhibidores de SGLT2 puede promover la remodelación cardíaca inversa. La inhibición del objetivo de la vía de la rapamicina en los mamíferos, una vía principal involucrada en la hipertrofia cardíaca, por la inhibición de SGLT2 también puede estar involucrada. La prevención de la remodelación adversa con la inhibición de SGLT2 también se asocia con una disminución de la fibrosis, que en parte puede estar mediada por las acciones antiinflamatorias de la inhibición de SGLT2. [41] Como resultado, la inhibición de SGLT2 puede revertir la remodelación cardíaca observada en la insuficiencia cardíaca, lo que reduce el estrés de la pared del VI y mejora la función cardíaca.

Prevención De Lesiones Por Isquemia / Reperfusión.

La lesión por isquemia / reperfusión puede promover la muerte de células cardiomiocíticas y la insuficiencia cardíaca. La evidencia experimental reciente sugiere que la inhibición de SGLT2 tiene un efecto cardioprotector contra la lesión por isquemia / reperfusión tanto en ratas diabéticas como no diabéticas. Este efecto beneficioso de la inhibición de SGLT2 sobre la lesión por isquemia/reperfusión se asocia con una disminución en la actividad de calmodulina quinasa II, lo que resulta en un flujo mejorado de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y una mayor contractilidad. Sin embargo, si este efecto ocurre en humanos sigue sin estar claro. [39, 44]

Modelos Preclínicos Con Dapagliflozina

Durante el IM, los macrófagos infiltrados tienen funciones fundamentales en la remodelación cardíaca y la transición retardada del fenotipo de macrófagos M1 hacia M2 se considera uno de los principales factores para la remodelación ventricular adversa. Tsung-Ming Lee y colaboradores Investigaron si la Dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), atenúa la fibrosis cardíaca a través del fenotipo regulador de los macrófagos mediante una vía reactiva dependiente de especies de oxígeno y nitrógeno (RONS) / STAT3 en ratas pos-infarto. Las ratas Wistar macho normoglucémicas

se sometieron a ligadura coronaria y luego se aleatorizaron a solución salina, Dapagliflozina (un inhibidor específico de SGLT2), Florizina (un inhibidor inespecífico de SGLT1 / 2), Dapagliflozina + S3I-201 (un inhibidor de STAT3) o Florizina + S3I-201 por 4 semanas. Hubo tamaños de infarto similares entre los grupos de infarto en las etapas aguda y crónica del infarto. En el día 3 después del infarto, el pos-infarto se asoció con mayores niveles de superóxido y nitrotirosina, que pueden inhibirse mediante la administración de Dapagliflozina o florizina. Los inhibidores de SGLT2 aumentaron significativamente la actividad de STAT3, la translocación nuclear de STAT3, los niveles de IL-10 en el miocardio y el porcentaje de infiltración de macrófagos M2. En el día 28 después del infarto, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con infiltración atenuada de miofibroblastos y fibrosis cardíaca. Aunque la florizina disminuyó la infiltración de miofibroblastos, el efecto de la Dapagliflozina en la infiltración atenuada de miofibroblastos fue significativamente mayor que la florizina. Los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la fibrosis cardíaca se anularon al agregar S3I-201. Además, los efectos de la Dapagliflozina sobre la actividad de STAT3 y los niveles de IL-10 en el miocardio se pueden revertir con 3-morfolinosisidnonimina, un generador de peroxinitrito. En conjunto, estas observaciones proporcionan un nuevo mecanismo de polarización M2 mediada por inhibidores de SGLT2 a través de una vía mediada por STAT3 dependiente de RONS y los inhibidores selectivos de SGLT2 son más eficaces para atenuar la infiltración de miofibroblastos durante la remodelación pos-infarto.[45]

II. K. Impacto sobre el Remodelado Ventricular de Ensayos Clínicos Fase 2, “Proof of Concept”

El uso de puntos finales subrogados en los ensayos clínicos a menudo es ventajoso, ya que puede hacer que sean necesarios menos pacientes para demostrar una eficacia estadísticamente significativa de un tratamiento. Sin embargo, las conclusiones en los ensayos clínicos nunca deben basarse solo en puntos finales sustitutos, sino también en eventos clínicos como la muerte o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En un metanálisis, las terapias que reducen el volumen final sistólico y final diastólico, o que aumentan la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mejoran la supervivencia de los pacientes. Se evaluó sistemáticamente el grado en que los cambios inducidos por la terapia en 3 medidas a menudo evaluadas en los estudios de remodelado ventricular (FEVI, VTDF y VTST) se asocian con el efecto terapéutico sobre los resultados de mortalidad en los ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda. Los resultados del estudio demostraron una asociación significativa entre los efectos terapéuticos a nivel de prueba a corto plazo de un fármaco o dispositivo sobre los parámetros de remodelación del ventrículo izquierdo y los efectos terapéuticos a nivel de prueba a largo plazo sobre la mortalidad en la disfunción del ventrículo izquierdo. Además, estos cambios inducidos por el fármaco / dispositivo en la remodelación ventricular reflejan la probabilidad de un resultado de mortalidad categórica (favorable, neutral, adverso) para esas terapias. Los datos de este análisis sugieren que los efectos del fármaco / dispositivo en la remodelación deben considerarse sugestivos del posible efecto de la intervención sobre la mortalidad. Dada la relación proporcional demostrada entre los efectos del fármaco / dispositivo en la remodelación ventricular a corto plazo y la mortalidad a largo plazo, es razonable concluir que los efectos de un fármaco o dispositivo en la remodelación del VI pueden tomarse en consideración durante el proceso de desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para la insuficiencia cardíaca, al crear una señal de probabilidad de un efecto favorable, neutral o adverso de la terapia que se investiga en los resultados de mortalidad a más largo plazo. [46]

III. JUSTIFICACIÓN

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

Los iSGLT2 por su mecanismo de acción a nivel cardiaco han demostrado tener propiedades antiremoledado (o de remodelado inverso) en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se desconoce su efecto posterior al infarto al miocardio.

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

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La cardiopatía isquémica es un problema de salud mundial. La mortalidad posterior a un infarto de miocardio y el deterioro funcional posterior a este continúan siendo muy elevadas. El tratamiento intervencionista es el estándar de oro para el manejo de este padecimiento, no obstante, un grupo significativo de estos pacientes presentan dilatación del ventrículo izquierdo y deterioro de la función sistólica del mismo a pesar de manejo óptimo y oportuno del infarto. Esta evolución desfavorable es lo que se conoce como remodelado ventricular adverso.

Desconocemos el impacto del manejo con Dapagliflozina en este contexto y creemos que el inicio de este fármaco en forma temprana pudiera tener un efecto benéfico sobre el remodelado cardiaco. Esto se sustenta en la evidencia observada en pacientes con insuficiencia cardiaca, y en múltiples modelos animales.

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas:

¿Cuál es el efecto de Dapagliflozina sobre el volumen telesistólico en comparación con placebo sobre el remodelado cardiaco posterior a 6 meses de tratamiento?

V. OBJETIVO PRINCIPAL

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas:

- Determinar el efecto de Dapagliflozina sobre el volumen telesistólico en comparación con placebo sobre el remodelado cardiaco posterior a 6 meses de tratamiento.

Objetivos secundarios:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas:

- Determinar el efecto de Dapagliflozina en comparación con placebo sobre los niveles de péptidos natriuréticos posterior 6 meses de tratamiento.
- Determinar el efecto de la administración temprana de Dapagliflozina en comparación con placebo sobre la calidad de vida posterior a 6 meses de tratamiento.
- Determinar el efecto de Dapagliflozina en comparación con placebo sobre los volúmenes 3D telesistólico y telediastólico posterior a 6 meses de tratamiento.

VI. HIPÓTESIS:

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas, Dapagliflozina disminuirá el volumen telesistólico al menos 12.2 ml/m² posterior a 6 meses de tratamiento.

VII. PACIENTES Y MÉTODOS

VII. I. Marco poblacional

Población diana: Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas.

Población accesible: Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas que sean pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio se llevará a cabo de agosto de 2020 a diciembre de 2022.

VII. II. Diseño muestral

Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra:

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

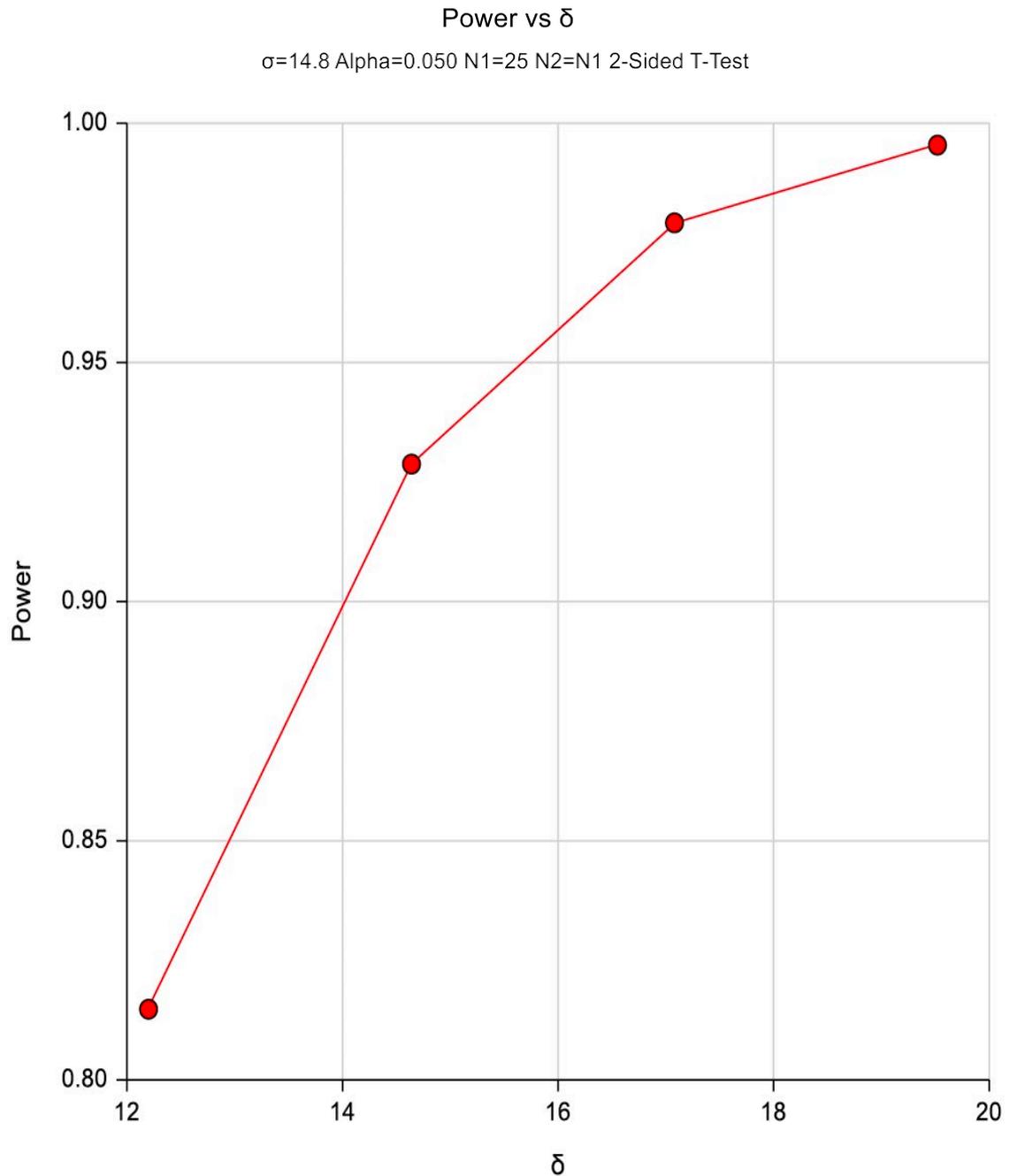
$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Se utilizó un valor de alfa de 0.05 a dos colas y un poder de 0.80. De acuerdo al estudio de Duengen y colaboradores (Am Heart J 2020; 224:129-37; doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.0) tenemos que la desviación estándar del cambio del volumen telesistólico en pacientes en etapa de remodelado es de 14.8 ml/m2. Asumiendo que Dapagliflozina disminuirá al menos 12.2 ml/m2, tenemos que se necesitarían, 25 pacientes por grupo; asumiendo 20% de pérdidas tendríamos un total de 30 pacientes por grupo, o 60 pacientes en total.

En la actualidad, no existe un valor de corte universalmente aceptado para determinar cuánto es un cambio clínicamente relevante en la reducción del volumen telesistólico. En acuerdo con el equipo de insuficiencia cardiaca, consideramos que una maniobra que redujera al menos 25% el volumen telesistólico es un efecto clínicamente relevante. Tomando en cuenta el estudio antes citado del Duengen y colaboradores, la media de volumen telesistólico es 48.8 ml/m2. Por lo tanto, el 25% de 48.8 es 12.2 ml/m2. Consecuentemente 12.2 ml/m2 fue el tamaño del efecto que se usó para calcular el tamaño de la muestra.

Poder el estudio: De acuerdo con el software especializado en cálculos de tamaño de la muestra PASS (2019 Power Analysis and Sample Size Software; NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass), tenemos que con 25 pacientes por grupo tendremos más de 80% de poder (eje de las Y en la figura

de abajo) para detectar una diferencia del 12.2 ml/m² (que equivale al 20% de la media), poder mayor al 90% para una diferencia de 14.64 ml/m² (que equivale al 25% de la media), poder mayor al 95% para una diferencia de 17.08 ml/m² (que equivale al 30% de la media), y poder del 99% para una diferencia de 19.52 ml/m² (que equivale al 35% de la media). Es decir, con el tamaño de la muestra antes mencionado tendremos suficiente poder para contrastar una diferencia mayor o igual al 25% en el cambio del volumen telesistólico.



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

VII. III. Características del diseño

Maniobra	Direccionalidad	Recolección de información	Número de grupos	Tipo de estudio
Experimental	Prospectivo	Prolectivo	Analítico	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado de brazos paralelos

VII. IV. Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

Pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de infarto agudo al miocardio de localización anterior tratados con ICP primaria dentro 12 horas inicio de los síntomas.

1. Mayores de 18 años.
2. Cualquier género.
3. Con consentimiento informado para participar en el estudio.
4. Presión arterial antes de la primera dosis del medicamento: sistólica > 100 mmHg
5. Presión arterial antes de la primera dosis del medicamento: diastólica > 70 mmHg
6. ≤12h después ICP Primaria exitosa.

Criterios de No Inclusión:

1. Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CKD-EPI <30 ml/min/1.73 m². (Este criterio se incluyó dadas las indicaciones actuales de Dapagliflozina)
2. Paciente en el que esté planeado realizar estudio de revascularización quirúrgica o percutánea durante los próximos 6 meses
3. Que estén participando en otro ensayo clínico
4. Pacientes que tengan planeado cambio de domicilio en los próximos 6 meses.
5. Inestabilidad hemodinámica definida por la administración intravenosa de catecolaminas, sensibilizadores de calcio o inhibidores de la fosfodiesterasa.
6. Que sea incapaz de cumplir con las instrucciones o procedimientos del estudio
7. Alergia conocida a los inhibidores de SGLT-2

8. Mayor de 1 episodio de hipoglucemia severa en los últimos 6 meses
9. Infección aguda sintomática del tracto urinario (ITU) o infección genital
10. Pacientes actualmente en tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT- 2 o que hayan recibido tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT-2 dentro de las 4 semanas previas a la visita de selección
11. PH de la sangre (potencial de hidrógeno) <7,32
12. En mujeres en edad reproductiva (que todavía estén menstruando), se solicitará prueba de embarazo en sangre. Si la prueba es positiva la paciente no será incluida. Si la paciente no se realiza la prueba de embarazo no podrá ser incluida.
13. Mujeres embarazadas
14. Pacientes con insuficiencia hepática severa.
15. Pacientes con contraindicación para resonancia magnética como:
16. portadores de marcapasos o desfibrilador o resincronizador cardiaco no compatibles
17. Implantes metálicos
18. Trastornos de pánico, ansiedad, claustrofobia
19. Cualquier otro que a criterio del investigador ponga al paciente en riesgo o pueda influir los resultados del estudio en opinión del investigador, o que el investigador considere que el paciente no es adecuado para el estudio.*

*Si bien el criterio de exclusión “19” podría parecer no estar suficientemente detallado, en la ejecución de ensayos clínicos a nivel internacional siempre se consideran estos criterios ya que los potenciales criterios que podrían afectar al paciente o a la investigación son innumerables y a menudo pueden ir cambiando conforme nueva evidencia surge a nivel internacional.

Criterios de Eliminación:

1. Sujetos que deseen salir del estudio.

VII. V. Estudios paraclínicos.

Como parte de este protocolo, se realizarán los siguientes estudios de laboratorio:

1. Glucosa.
2. Creatinina.
3. Examen general de orina
4. Hemoglobina glucosilada
5. Péptido Natriurético: NT-Pro-BNP

Se realizarán los siguientes estudios de gabinete

1. ECOTT
2. Resonancia magnética cardiaca

Así mismo, se aplicará el cuestionario de calidad de vida de Kansas (KCCQ).

VII.VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Dapagliflozina	Fármaco inhibidor de cotransportador sodio-glucosa tipo 2.	Los pacientes serán aleatorizados a dos grupos: Dapagliflozina Placebo	Maniobra (independiente)	Cualitativa	Grupo 1 (Dapagliflozina) Grupo 2 (placebo)
Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo	Cantidad de sangre que queda en el ventrículo del corazón al finalizar la sístole.	Se medirá mediante resonancia magnética cardiaca en forma basal día 5 \pm 2 pos-infarto y a los 6 meses de tratamiento.	Dependiente (objetivo primario)	Cuantitativa	mL/m ²
Natriopéptidos	Conjunto de hormonas cardíacas liberadas en respuesta al estrés parietal.	Se medirán en forma basal, a los 6 meses. Se reportará la diferencia respecto al basal en porcentaje de reducción o incremento.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	Pg/dL
Calidad de vida	Escala que cuantifica diversos factores para otorgar un puntaje conocido como calidad de vida.	Se dará al paciente la escala de calidad de vida de Kansas (EQ-5D) la cual es autoaplicable.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	Puntos
Perspectiva General del Estado de Salud	Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud.	Se dará al paciente el cuestionario de Salud SF-36, la cual es autoaplicable.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	Puntos
Muerte u hospitalización por falla cardíaca o visita a emergencias.	Muerte: Ausencia de signos vitales y actividad eléctrica cardíaca. Hospitalización por falla cardíaca: Acto de ser ingresado en el hospital para recibir tratamiento intravenoso por retención de líquidos u otros. Visita a emergencias: Acto de acudir al servicio de urgencias para recibir atención.	Evidencia a través del expediente clínico o de interrogatorio a través de familiar de que el paciente ha fallecido.	Descriptiva	Cualitativa dicotómica	(0=no, 1=si)
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptora	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo con lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptora	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1= hombre
Presión arterial sistólica	Es la fuerza generada por el paso de lasangre sobre las arterias durante la sístole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Descriptora	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Es la fuerza generada por el paso de lasangre sobre las arterias durante la diástole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el	Descriptora	Cuantitativa continua	mmHg

		paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.			
Superficie corporal total	Son los metros cuadrados de superficie corporal calculado a través de la talla y el peso.	Se calculará con la fórmula de Mosteller en la primera consulta a través del peso y la talla.	Descriptor	Cuantitativa continua	Metros cuadrados
Frecuencia cardiaca	Número de veces que el corazón se contrae en un minuto.	Se tomará mediante auscultación directa del área precordial contando el número de latidos en un minuto.	Dependiente	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea.	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio.	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Diabetes mellitus	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre.	Documentación en el expediente e interrogatorio de que el paciente tenga el antecedente.	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Cardiopatía isquémica	Enfermedad cardíaca producida por acumulación de placas de colesterol en las arterias coronarias que afecta la función miocárdica.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico.	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Uso de IECAs	Acción de que el paciente tome un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas
Uso de ARAs	Acción de que el paciente tome un bloqueador del receptor de angiotensina.	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas
Uso de beta bloqueadores	Acción de que el paciente tome un betabloqueador	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A continuación, se describen todos los puntos sugeridos por el CONSORT, ya que éste es un ensayo clínico aleatorizado.

VIII. I. Reclutamiento

Todos los días el investigador Erwing Enrique González Gurrola revisará los expedientes de los pacientes que se ingresen al hospital con diagnóstico de infarto agudo de miocardio mediante los censos de hospitalización en Intracard.

Se buscarán aquellos que hayan sido manejados con intervencionismo coronario percutáneo en las primeras 12 horas pos-infarto. Aquellos que cumplan tal criterio serán entrevistados para evaluar que cumplan con el resto de los criterios de inclusión. En la entrevista se revisarán los estudios de laboratorio y ecocardiograma basales del paciente para evaluar los criterios de inclusión.

Aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de selección serán invitados a participar en el estudio alguno de los co-investigadores, quienes no son médicos tratantes del paciente. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y firma el consentimiento informado ingresará al estudio.

La periodicidad de los estudios se encuentra resumido en la Tabla 1.

Procedimiento de Estudio	Visita 1: * Reclutamiento (Screening)	Visita 2: Basal	Visita 3: ** Aleatorización (Asignación de Maniobra)	Visita 4: (2 meses seguimiento)	Visita 5: (4 meses seguimiento)	Visita 6: (6 meses seguimiento)
Día Estudio	(-7 a 0)		0	Mes 2 +/- 17 días	Mes 4 +/- 17 días	Mes 6 +/- 17 días
Consentimiento informado	X					

Criterios Inclusión/Exclu sión	X	X	X			
Demografía/His toria Médica/	X					
Signos vitales, peso y talla		X		X	X	X
Laboratorios Locales		X		X	X	X
Biomarcadores		X				X
Aleatorización			X			
ECG 12 derivaciones		X				X
Resonancia Magnética		X				X
Ecocardiografía		X				X
Cuestionarios de Calidad de Vida		X				X
Medicamentos Concomitantes	X	X	X	X	X	X
Fármaco estudio/Dispens ación				X	X	X
Monitoreo Eventos Adversos	X	X	X	X	X	X

Tabla 1. Periodicidad de los estudios.

VIII. II. Asignación de la maniobra

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

Generación de la secuencia: los pacientes serán asignados a los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios generados mediante la plataforma randomization.com. Se usarán factores de estratificación.

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

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

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

VIII. III. Cegamiento

Los pacientes y los investigadores GHMZ y JBIM estarán cegados a la asignación de la maniobra. Los pacientes no sabrán a que grupo han sido asignados dado que no conocerán el contenido de la tableta ni estarán enterados a que fármaco fueron asignados los otros pacientes. Los investigadores no realizarán preguntas con respecto a las características de la tableta. Los encargados de realizar los estudios de laboratorio y gabinete tampoco sabrán a que grupo han sido asignado los pacientes.

El cegamiento podrá ser abierto en el caso de que un paciente sufra un efecto adverso severo.

VIII. IV. Seguimiento

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

Planes para evitar el abandono de los pacientes

Inicia con los criterios de selección al no incluir pacientes que tienen planeado cambiar de domicilio en los próximos 6 meses. Las citas frecuentes permitirán que los pacientes tengan un seguimiento estrecho donde se les retroalimentará sobre la importancia de su participación en el estudio y se les estimulará para continuar el seguimiento. Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les pedirá dirección exacta de su domicilio y por lo menos tres teléfonos distintos donde puedan ser localizados. En caso de que un paciente falte a alguna de las citas se localizará vía telefónica y se interrogará el motivo de su inasistencia. En caso de que no sea posible localizar al paciente vía telefónica a pesar de intentar con los tres números obtenidos, se realizará visita domiciliaria para investigar tal motivo (a cargo de GHMZ). Si el paciente no puede ser localizado de ninguna de las dos maneras se considerará como perdido y se eliminará del estudio.

Manejo de la información.

Una vez finalizada cada fase del estudio, se revisará la base de datos para confirmar la correcta captura de los datos. La base de datos de Excel estará dividida en dos partes, una de ellas en mano del asistente de investigación, donde está especificado a que grupo fue asignado el paciente y se almacenarán los resultados de los auxiliares de diagnóstico solicitados. La otra parte de la base de datos estará en manos de GHMZ donde almacenará el resto de las variables. Los resultados de los auxiliares diagnósticos serán recogidos exclusivamente por el asistente de investigación para revisar la calidad de la maniobra y realizar las recomendaciones necesarias en caso pertinente. GHMZ y JBIM no revisarán los resultados de los auxiliares diagnósticos. Ambos documentos de Excel estarán cifrados por una contraseña que solo conocerán el asistente de investigación, GHMZ y JBIM. Al finalizar el estudio se fusionarán ambas bases de datos.

VIII. V. Monitoreo del estudio

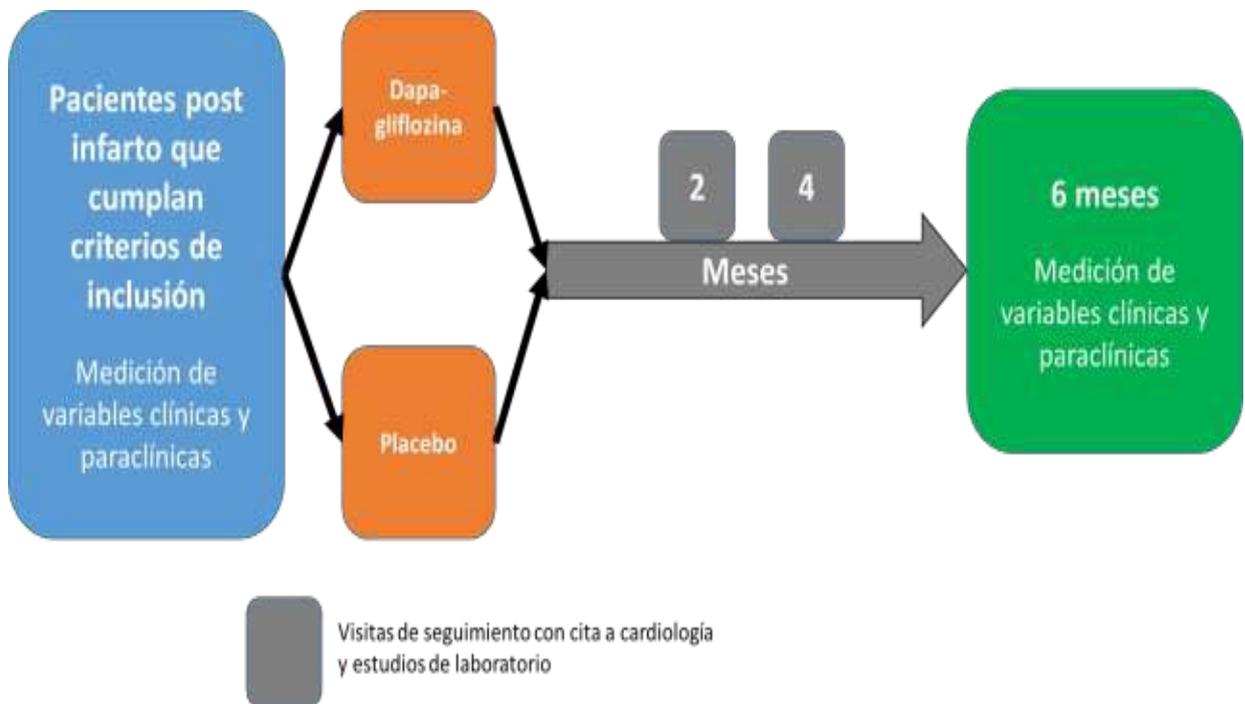
Monitoreo de la información: Dado que el estudio se realizará en un solo centro, y sólo el asistente de investigación, GHMZ y JBIM vaciarán la información, se considera que no será necesario un comité de monitoreo de datos.

Monitoreo de la seguridad de los pacientes: En las visitas médicas programadas se realizará exploración física completa con una atención detallada a signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Se medirá peso, talla, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, se considerará efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud. En caso de presentarse un efecto adverso, se notificará a más tardar al día hábil siguiente a los Comités de Ética y de Investigación correspondientes. En caso de ocurrir un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificará de inmediato al Comité de Investigación correspondiente. Cabe destacar que la Dapagliflozina es un medicamento aceptado por las instituciones de máximo rigor científico como la FDA, EMA y COFREPRIS, en Estados Unidos, Europa, y nuestro país, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la posibilidad de que ocurran efectos adversos severos es sumamente baja. Los investigadores consideraremos como efectos a registrarse como potenciales complicaciones los siguientes:

1. Infección de vías urinarias
2. Infecciones genitales
3. Hipoglucemia sintomática
4. Alergia
5. Deterioro de la función renal
6. Cetoacidosis diabética
7. Hipotensión
8. Pie diabético

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

VIII. VI. Flujograma de estudio



IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará análisis descriptivo para identificar si hay valores perdidos o incongruentes. En caso de haberlos, se revisarán las hojas de captura para corregirlos. Posteriormente se hará análisis descriptivo para variables cuantitativas con media y desviación estándar; en caso de distribución no semejante a lo normal se usará mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre grupos (Dapagliflozina vs placebo) se usará T de Student en caso de distribución normal, o U de Mann-Whitney en caso de distribución no semejante a lo normal. Para la comparación de variables cualitativas se usará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de valores esperados menores a 5). Para la prueba de hipótesis (que consiste en comparar el volumen telesistólico entre grupos) se usará T de Student. En caso de que la distribución del volumen telesistólico tenga distribución no semejante a lo normal se realizará transformación logarítmica. Para este análisis se usará el principio de intención a tratar. Cuando se hayan incluido 30 pacientes (50% del tamaño de la muestra, se realizará un análisis preliminar). El resultado se discutirá con el equipo, pero se considerará detener el estudio si hay significancia estadística ($p < .05$) con la muestra incluida, o en caso de futilidad (si al recalcular el tamaño de la muestra con los datos obtenidos se tendrá menos de 40% de poder de contrastar la hipótesis). En todos los casos se considerará estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$. Se usará el programa Stata SE, 14.0

X. ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio experimental.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio es con riesgo mayor al mínimo, ya que los pacientes serán asignados de manera aleatoria a diferentes esquemas terapéuticos. Sin embargo, debemos mencionar que no se evaluará ninguna nueva intervención que no haya sido probada como segura en humanos y la cual tiene eficacia probada y seguridad en pacientes de características similares. Todos los estudios que se realizarán forman parte de la atención normal de los pacientes. Se considera que el riesgo- beneficio de la investigación es favorable dado que la seguridad del manejo con Dapagliflozina se ha probado en diversos y muy variados grupos de población siendo segura para la función renal y cardiovascular en todos ellos además de que recibirán tratamiento farmacológico óptimo y seguimiento clínico/laboratorio estrecho, con lo que, se espera que la información obtenida en este trabajo contribuya de manera significativa en el conocimiento del mejor tratamiento de los pacientes. Todos los procedimientos que se lleven a cabo en el presente proyecto de investigación se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Contribuciones y beneficios: En el estudio actual los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo, se espera que los datos obtenidos de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa para mejorar el tratamiento no farmacológico de los pacientes. Dado que todos los pacientes recibirán tratamiento recomendado por las Guías Internacionales, consideramos que el riesgo de la investigación antes mencionado, no es mayor que el beneficio de contribuir al conocimiento en este campo.

Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios paraclínicos serán plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información de acuerdo con ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardará en un sitio al que sólo los investigadores GHMZ y JBIM tendrán acceso. A este respecto, además se les informará a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les darán a conocer ni a ellos, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio de este, se solicitará consentimiento informado. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica

habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado será impreso y firmado por duplicado con una copia para el paciente. La invitación a participar en este estudio se realizará por GHMZ y JBIM, quienes no serán médico tratante de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.

Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que lleguen al servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplan los criterios de inclusión, se les invitará a participar en el estudio. De ninguna manera se dejarán de invitar ni se dará preferencia de algún paciente sobre otro. Este estudio estará apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo será evaluado por un grupo independiente (Se registrará el protocolo en el CLIES correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI). Se buscará el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detecta alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitará la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica. Si al final del estudio, se demuestra eficacia con la maniobra, se explicará tal resultado al médico tratante de los pacientes, para que, si tanto el médico como el paciente lo desean, sea iniciado en este medicamento.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Materiales

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

Recursos Humanos

Los integrantes del presente trabajo incluyen: Médicos especialistas en cardiología con experiencia en insuficiencia cardíaca. Un médico especialista en cardiología y ecocardiografía. Un asistente de investigación.

Recursos Financieros

Para la elaboración de tabletas de placebo se solicitará financiamiento participando en las distintas convocatorias del IMSS y de CONACYT (ver apartado XIV.E).

Factibilidad del estudio:

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

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2020			2021						2022					
	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Bimestre del año															
Búsqueda de bibliografía															
Preparación de protocolo															
Presentación ante Comité de Investigación															
Respuesta, modificaciones y aceptación al Comité															
Concurso financiamiento															
Captación de pacientes															
Seguimiento															
Interpretación y análisis de datos															
Presentación de avances en foros y congresos.															
Redacción de trabajo final															
Difusión y publicación															
Productos entregables.															

XIII. RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, 10 pacientes pertenecen al grupo control (47.6%) y 11 al grupo experimental (52.3%), la mayor parte de los pacientes fueron hombres (85.7%), con edad promedio de 61 años. La principal comorbilidad presente en los pacientes fue la hipertensión arterial sistémica (57%) seguida de la diabetes mellitus (42.8%). En la tabla 1 se muestran las características basales comparativas entre ambos grupos.

Variable descriptiva	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Sexo			
Masculino	9 (90%) [^]	9 (81.8%) [^]	1 (NS) [□]
Femenino	1 (10%) [^]	2 (18.1%) [^]	
Edad (años)	61.2±9.02 [*]	62.3±5.73 [*]	0.72 (NS) [□]
Antecedente de cardiopatía isquémica	2 (20%) [^]	0 (0%) [^]	0.21 (NS) [□]
Peso basal (kg)	77.0±13.01 [*]	73.2±15.64 [*]	0.56 (NS) [□]
Talla (m)	1.66±0.11 [*]	1.66±0.08 [*]	0.85 (NS) [□]
IMC (kg/m²)	24.97 (23.7-31.1) [°]	24.83 (23-29.4) [°]	0.62 (NS) [□]
SC (m²)	1.86±0.17 [*]	1.78±0.19 [*]	0.36 (NS) [□]
Hipertensión arterial sistémica	7 (70%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.38 (NS) ^{□□}
Diabetes mellitus	4 (40%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Tabaquismo			
Negativo	1 (10%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Activo	7 (70%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Suspendido <6 meses	1 (10%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Suspendido >6 meses	1 (10%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.31 (NS) ^{□□}
Dislipidemia	2 (20%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.36 (NS) ^{□□}
Enfermedad vascular cerebral	0 (0%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) [□]
Arritmia	0 (0%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) [□]

Tabla 1. Características basales de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar^{*}; Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico) [°]; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student^τ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^ψ. Abreviaturas: IMC Índice de masa corporal; NS No significativo; SC Superficie corporal.

Como puede observarse, debido al proceso de aleatorización no se encuentran diferencias entre los dos grupos.

En relación con los fármacos que consumían previamente los pacientes se resumen en la tabla 2.

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

Tabla 2. Fármacos previamente consumidos en la población de estudio. Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)

[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ. Abreviaturas: ARA II

Antagonistas del receptor de angiotensina II; ASA Ácido acetilsalicílico; IECA

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La mayor parte de los pacientes no recibían la mayor parte de los medicamentos recolectados y no se encontraron diferencias entre los grupos.

En la tabla 3 se muestran las características relacionadas con el evento índice de infarto agudo del miocardio (IAM).

Variable descriptiva	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Tiempo de primer contacto médico (minutos)	132 (80-200) ^o	211 (60-405) ^o	0.15 (NS) ^{□□}
Lugar de primer contacto médico			
HCCMN Siglo XXI	4 (40%) [^]	7 (63.6%) [^]	0.39 (NS) ^{□□}
UMF/HGZ	5 (50%) [^]	3 (27.2%) [^]	0.38 (NS) ^{□□}
Medio particular	1 (10%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Síntomas acompañantes			
Síncope	0 (0%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Náuseas/vómito	7 (70%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Más de un síntoma	1 (10%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Sin síntomas acompañantes	2 (20%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.63 (NS) ^{□□}
Tiempo de traslado (minutos)	303.5 (255-740) ^o	154.5 (85-232) ^o	0.045 (S) [□]

FC basal (lpm)	84±17.2*	79.4±20.74*	0.59 (NS) ^{□□}
TAS basal (mmHg)	140.8±18.97*	122.81±18.58*	0.041 (S) ^{□□}
TAD basal (mmHg)	79.6±18.25*	70.6±15.34*	0.23 (NS) ^{□□□}
SO₂ (%)	93.9±2.46*	94.5±3.14*	0.6 (NS) ^{□□□}
Estertores			
Ausente	5 (50%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.66 (NS) ^{□□}
<1/3 pulmones	4 (40%) [^]	7 (63.6%) [^]	0.39 (NS) ^{□□}
1/3-2/3 pulmones	1 (10%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}
>2/3 pulmonares	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Killip Kimball			
Clase I	5 (50%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.66 (NS) ^{□□}
Clase II	5 (50%) [^]	7 (63.6%) [^]	0.66 (NS) ^{□□}
Clase III/IV	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}

Tabla 3. Características del infarto agudo del miocardio en la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student[‡]; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^v. Abreviaturas: FC Frecuencia cardíaca; HCCMN Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI; HGZ Hospital General de Zona; lpm latidos por minuto; NS No significativo; S Significativo; SO₂ Saturación de oxígeno; TAD Tensión arterial diastólica; TAS Tensión arterial sistólica.

Dentro de las características evaluadas propias del IAM, se observa que el tiempo de traslado fue mayor en el grupo control comparado con el grupo experimental al igual que la tensión arterial sistólica (TAS) resultó significativamente mayor en el grupo control. Así como destaca que hasta el 50 y 63.6% del grupo control y experimental presentaron datos de Insuficiencia Cardíaca a su ingreso. El resto de las características basales no presentaron diferencias significativas.

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

Variable bioquímica	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Glucosa al ingreso (mg/dL)	171.5 (120-249) ^o	168 (94-298) ^o	0.91 (NS) ^{□□}
Glucosa máxima (mg/dL)	225.5 (163-265) ^o	189 (111-298) ^o	0.45 (NS) ^{□□}
Lactato al ingreso (mmol/L)	1.75 (1.5-2.1) ^o	1.2 (1.2-1.9) ^o	0.1 (NS) ^{□□}

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

Tabla 4. Variables bioquímicas en la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *t* de Student[†]; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *U* de Mann-Whitney[‡]; Abreviaturas: CK Creatinincinasa; CK-MB Fracción MB de la creatinincinasa; Cl Cloruro; Hb Hemoglobina; HbA1c Hemoglobina glucosilada; HCO₃ Bicarbonato; HDL Lipoproteínas de alta densidad; Hto Hematócrito; K Potasio; LDL Lipoproteínas de baja densidad; Na Sodio; NS No

significativo; NT-Pro-BNP Fragmento N-Terminal del propéptido natriurético cerebral; S Significativo; T4 Tetrayodotironina; TFG Tasa de filtrado glomerular; TSH Hormona estimulante de tiroides.

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

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

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

Tabla 5. Variables electrocardiográficas en la población de estudio. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico) °; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^υ; Abreviaturas: 1DX Primer ramo diagonal; 1S Primer ramo septal; BFARIHH Bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His; BRDHH Bloqueo de rama derecha del haz de His; BRIHH Bloqueo de rama izquierda del haz de His; ECG Electrocardiograma; NS No significativo; S Significativo.

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

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

Variable descriptiva	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Trombolisis	5 (50%) [^]	1 (9%) [^]	0.06 (NS) ^{□□}
Tiempo puerta-guía HCCMN Siglo XXI (minutos)	108.7±52.7*	105.4±40.8*	0.87 (NS) ^{□□}
Tiempo total de isquemia (minutos)	257.5 (143-448) [°]	429 (359-519) [°]	0.083 (NS) ^{□□}
Cantidad de medio de contraste empleado (mL)	175 (120-200) [°]	180 (160-230) [°]	0.49 (NS) ^{□□}
Segmento de la DA afectado			
Proximal	6 (60%) [^]	8 (72.7%) [^]	0.65 (NS) ^{□□}
Medio	4 (40%) [^]	3 (27.2%) [^]	0.65 (NS) ^{□□}
Oclusión total aguda	4 (40%) [^]	8 (72.7%) [^]	0.19 (NS) ^{□□}
Presencia de trombo intracoronario	7 (70%) [^]	9 (81.8%) [^]	0.63 (NS) ^{□□}
Enfermedad de múltiples vasos	5 (50%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Número de arterias enfermas			
1	5 (50%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
2	2 (20%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.63 (NS) ^{□□}

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

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

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

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

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

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

De la tabla anterior podemos demostrar que no existieron diferencias significativas entre las características evaluadas. La mediana de estancia en UCIC es de 2 días y la media de estancia en hospitalización es de 7 días. La mayor parte de los pacientes durante la recolección de la información recibieron IECA y beta bloqueador, mientras que a cerca de la mitad se les inició antagonista del receptor de mineralocorticoides.

Como parte del protocolo, se realizó un ecocardiograma basal cuyos resultados más relevantes se muestran en la tabla 8.

Variable ecocardiográfica	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Tiempo de realización de ECOTT (días)	3.5 (3-4) ^o	4 (3-4) ^o	0.64 (NS) ^{□□}
Diámetro diastólico indexado del VI (mm/m²)	25.03±3.23*	26.3±3.24*	0.36 (NS) ^{□□}
Diámetro sistólico indexado del VI (mm/m²)	17.06±4.42*	17.89±3.06*	0.62 (NS) ^{□□□}
Masa ventricular izquierda indexada (g/m²)	97.17±28.27*	87.97±17.82*	0.37 (NS) ^{□□}
FEVI (%)	44.8±7.68*	42.63±7.94*	0.26 (NS) ^{□□}
VTS (mL)	48.1±16.27*	56.27±16.33*	0.66 (NS) ^{□□}
Remodelado ventricular izquierdo	4 (40%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Tipo de remodelado ventricular			
Ninguno	6 (60%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Remodelado concéntrico	1 (10%) [^]	3 (27.2%) [^]	0.58 (NS) ^{□□}
Hipertrofia concéntrica	3 (30%) [^]	2 (18.1%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Grado de daño miocárdico			
Sin daño miocárdico	1 (10%) [^]	2 (18.1%) [^]	1 (NS) [□]
Leve	5 (50%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) [□]
Moderado	4 (40%) [^]	2 (18.1%) [^]	0.36 (NS) [□]
Severo	0 (0%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) [□]
Índice de movilidad parietal	1.71±0.27*	1.87±0.33*	0.32 (NS) ^{□□□}
Función diastólica			
Normal	5 (50%) [^]	4 (37.3%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Disfunción grado I	5 (50%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Disfunción grado II	0 (0%) [^]	2 (18.1%) [^]	0.47 (NS) ^{□□}
Volumen auricular izquierdo indexado (mL/m²)	22.33±8.13*	23.7±10.3*	0.74 (NS) ^{□□}

Dilatación auricular izquierda	1 (10%) [^]	2 (18.1%) [^]	1 (NS) [□]
Insuficiencia valvular	9 (90%) [^]	9 (81.8%) [^]	1 (NS) [□]
TAPSE (mm)	21.3 _± 4.29 [*]	21.54 _± 3.17 [*]	0.88 (NS) ^{□□}
Onda S del VD (cm/s)	13.1 _± 2.55 [*]	12.72 _± 2.38	0.74 (NS) ^{□□}
PSAP (mmHg)	35.6 _± 14.05 [*]	34.7 _± 7.04 [*]	0.85 (NS) ^{□□}
Derrame pericárdico	1 (10%) [^]	2 (18.1%) [^]	1 (NS) [□]

Tabla 8. Características ecocardiográficas basales de la población de estudio.

Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media_±desviación estándar^{}; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[°]; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas (relativas); el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student^τ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^υ; Abreviaturas: ECOTT Ecocardiograma transtorácico; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NS No significativo; PSAP Presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VD Ventrículo derecho; VI Ventrículo izquierdo; VTS Volumen telesistólico.*

Como se observa en la tabla superior no existieron diferencias en las características ecocardiográficas basales en ambos grupos. Al analizar los resultados destaca que la mayor parte de los pacientes presenta daño miocárdico ligero, que la principal forma de remodelado ventricular izquierdo fue la hipertrofia concéntrica, que la mayoría de los pacientes tiene disfunción diastólica grado I y que algunos pacientes presentaron derrame pericárdico. La proporción de pacientes con dilatación auricular izquierda fue baja y no se encontraron casos de dilatación de cavidades derechas.

En la tabla 9 se muestran los resultados derivados de la resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca de la población de estudio.

Variable por RMN	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Tiempo de realización de RMN (días)	5.5 _± 1.08 [*]	5.91 _± 1.92 [*]	0.56 (NS) ^{□□}
Uso de gadolinio	9 (90%) [^]	10 (90.9%) [^]	1 (NS) [□]
Diámetro diastólico basal indexado del VI (mm/m ²)	26.71 _± 3.4 [*]	26.82 _± 2.31 [*]	0.92 (NS) [□]
Diámetro sistólico basal indexado del VI (mm/m ²)	17.64 _± 3.68 [*]	17.95 _± 2.26 [*]	0.81 (NS) ^{□□}
FEVI (%)	44 (43-47) [°]	48 (44-50) [°]	0.149 (NS) [□]

VTD indexado (mL/m²)	58.64 _± 10.93*	63.96 _± 14.25*	0.35 (NS) ^{□□}
VTS indexado (mL/m²)	33.25 (19.2-38.2) [°]	36.3 (29.4-38.5) [°]	0.62 (NS) ^{□□}
Masa ventricular izquierda indexada (g/m²)	66.65 (59.7-71.1) [°]	64.3 (59.7-87.5) [°]	0.94 (NS) ^{□□}
Diámetro diastólico basal del VD (mm)	40.75 _± 6.63*	41.31 _± 6.44*	0.84 (NS) ^{□□}
Diámetro diastólico medio del VD (mm)	36.33 _± 3.68*	36.03 _± 3.82*	0.86 (NS) ^{□□}
Diámetro diastólico longitudinal del VD (mm)	67.06 _± 11.3*	65.25 _± 9.85*	0.7 (NS) ^{□□}
VTD indexado del VD (mL/m²)	47.48 _± 12.45*	47.85 _± 10.87*	0.94 (NS) [□]
VTS indexado del VD (mL/m²)	19.15 (16.7-21.4) [°]	16.8 (13.5-21.4) [°]	0.44 (NS) [□]
FEVD (%)	62 (60-65) [°]	68 (54-69) [°]	0.52 (NS) ^{□□}
Mapeo T1 tercio basal	1059.12 _± 56.04*	1076 _± 59.27*	0.54 (NS) ^{□□}
Mapeo T1 tercio medio	1067.3 _± 54.55*	1109.7 _± 114.09*	0.32 (NS) ^{□□}
Mapeo T1 tercio apical	1124.22 _± 100.95*	1082.2 _± 118.63*	0.42 (NS) ^{□□}
Mapeo T2 tercio basal	579.5 (301-624) [°]	617.5 (534-631) [°]	0.56 (NS) [□]
Mapeo T2 tercio medio	642 (602-681) [°]	702 (627-782) [°]	0.15 (NS) ^{□□}
Mapeo T2 tercio apical	633 (89.5-758.5) [°]	755.5 (654-902) [°]	0.14 (NS) ^{□□}
VEC tercio basal (%)	31.1 (29.85-32.9) [°]	32.55 (30.4-39.7) [°]	0.4 (NS) [□]
VEC tercio medio (%)	32.9 (32.35-34.65) [°]	38 (35.5-44.4) [°]	0.002 (S) [□]
VEC tercio apical (%)	37.7 (35.75-39.9) [°]	43.35 (38.7-50.0) [°]	0.06 (NS) ^{□□}
Volumen indexado de aurícula izquierda (mL/m²)	28.3 (20.65-34.8) [°]	25.8 (14.7-29.5) [°]	0.25 (NS) ^{□□}
Área de aurícula derecha (cm²)	14.85 _± 5.2*	14.79 _± 4.44*	0.97 (NS) ^{□□}
Insuficiencia valvular	8 (80%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.18 (NS) [□]
Derrame pericárdico	6 (60%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) [□]
Tamaño del infarto en % de masa ventricular izquierda	24 (20-26.5) [°]	20 (14-32) [°]	0.41 (NS) [□]
Tamaño del infarto en gramos	26.9 (21.78-32.85) [°]	18.2 (11.05-43.05) [°]	0.17 (NS) ^{□□}
Miocardio en riesgo (%)	39 (30-44.5) [°]	45.5 (37-48) [°]	0.38 (NS) [□]
Miocardio en riesgo en gramos	47 (35.7-67.9) [°]	59.32 (43.21-63.5) [°]	0.81 (NS) ^{□□}

Miocardio salvado (%)	18 (11.5-25.5) ^o	24 (10-29) ^o	0.51 (NS) ^{□□}
Índice de miocardio salvado	2.44 (1.45-3.26) ^o	2 (1.58-3.46) ^o	0.74 (NS) ^{□□}
Obstrucción microvascular	8 (80%) [^]	8 (72.7%) [^]	1 (NS) [□]
Porcentaje de obstrucción microvascular	10.8 (10.28-11.24) ^o	10.9 (10.48-13.07) ^o	0.63 (NS) [□]
Obstrucción microvascular en gramos	11 (10.41-13.09) ^o	11.2 (10.04-15.62) ^o	1 (NS) ^{□□}

Tabla 9. Características por RMN basales de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con *media±desviación estándar**; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con *mediana (rango intercuartílico)^o*; el valor de *p* se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *t* de Student^τ; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *U* de Mann-Whitney^υ; Abreviaturas: FEVD Fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NS No significativo; S Significativo; VD Ventrículo derecho; VEC Volumen extracelular; VTD Volumen telediastólico; VTS Volumen telesistólico.

Como se puede observar en la tabla 9, solo se encontró mayor cantidad de volumen extracelular (VEC) del tercio medio del grupo experimental comparado con el grupo control, el resto de las variables medidas no presentó diferencias significativas. Al comparar los resultados obtenidos por ecocardiograma con los de resonancia se observa que la masa ventricular izquierda indexada (LVMI) es mucho mayor estimándola por ecocardiograma que por RMN, sin embargo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no muestra diferencias importantes entre los métodos diagnósticos. Como se puede interpretar de los datos obtenidos en la RMN cardíaca, los segmentos medios y apicales resultaron más afectados comparado con los segmentos basales y se pudo determinar con mayor frecuencia, la presencia de derrame pericárdico por este método. Además la obstrucción microvascular es una condición frecuentemente encontrada en la mayoría de los pacientes evaluados. De suma importancia también destaca en esta tabla es el tamaño del infarto como % del Ventrículo izquierdo fue la mediana de 24 y 20% respectivamente en ambos grupos, esto de suma importancia debido a que son grupos equiparables y que el TI (Tamaño del Infarto) representa el principal factor independiente al remodelado ventricular.

En la tabla 10 se resumen las características de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D realizados por los pacientes a su ingreso al estudio.

Variable del cuestionario	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
---------------------------	----------------------	---------------------------	------------

Función física por SF-36	70 (65-75) ^o	70 (65-70) ^o	0.45 (NS) ^{□□}
Rol físico por SF-36	70 (65-75) ^o	70 (65-70) ^o	0.96 (NS) ^{□□}
Dolor por SF-36	82.5 (75-85) ^o	75 (70-85) ^o	0.24 (NS) [□]
Salud general por SF-36	72.5 (70-75) ^o	75 (70-75) ^o	0.62 (NS) ^{□□}
Vitalidad por SF-36	67.5 (60-70) ^o	65 (60-65) ^o	0.32 (NS) [□]
Función social por SF-36	75 (70-75) ^o	65 (65-70) ^o	0.008 (S) [□]
Rol emocional por SF-36	70 (70-75) ^o	70 (65-75) ^o	0.67 (NS) ^{□□}
Salud mental por SF-36	67.5 (60-70) ^o	65 (60-65) ^o	0.24 (NS) ^{□□}
Puntuación EQ-5D	0.8133 (0.6432-0.8341) ^o	0.5761 (0.5261-0.8341) ^o	0.21 (NS) ^{□□}
Valoración propia de la salud en la EVA por EQ-5D	82.5 (80-85) ^o	75 (70-80) ^o	0.09 (NS) ^{□□}

Tabla 10. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D basales de la población de estudio. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^u;

Abreviaturas: EVA Escala visual análoga; NS No significativo; S Significativo.

En los resultados mostrados en la tabla 10 se observa que solo la función social fue significativamente menor en el grupo experimental comparado con el grupo control. El resto de las características evaluadas no presentaron diferencias significativas. Interpretando la información obtenida se observa que por la escala SF-36 la característica mejor evaluada fue la relacionada al dolor, mientras que la peor evaluada fueron la de salud mental y vitalidad.

Finalmente, en la tabla 11 se describen las características del tratamiento de egreso de la población de estudio.

Medicamento al egreso hospitalario	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
IECA al egreso	9 (90%) [^]	9 (81.8%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de IECA al egreso (mg/24 horas)	10 (5-20) ^o	5 (5-20) ^o	0.41 (NS) ^{□□}
ARA II al egreso	1 (10%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de ARA II al egreso (mg/24 horas)	20	50	NV
BB al egreso	7 (70%) [^]	11 (100%) [^]	0.09 (NS) ^{□□}
Dosis de BB al egreso (mg/24 horas)	100 (50-150) ^o	50 (50-100) ^o	0.34 (NS) ^{□□}
ARM al egreso	4 (40%) [^]	6 (54.5%) [^]	0.66 (NS) ^{□□}
Dosis de ARM al egreso (mg/24 horas)	25 (25-25) ^o	25 (25-25) ^o	1 (NS) ^{□□}

ASA al egreso	10 (100%) [^]	11 (100%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de ASA al egreso (mg/24 horas)	100 (100-100) [°]	100 (100-150) [°]	0.19 (NS) ^{□□}
Inhibidores P2Y12 al egreso	10 (100%) [^]	11 (100%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de inhibidor P2Y12 al egreso (mg/24 horas)	75 (75-75) [°]	75 (75-75) [°]	1 (NS) ^{□□}
Estatinas al egreso	10 (100%) [^]	11 (100%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de estatina al egreso (mg/24 horas)	40 (40-40) [°]	40 (40-40) [°]	0.54 (NS) ^{□□}
Hipoglucemiantes al egreso	3 (30%) [^]	4 (37.3%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Insulina al egreso	2 (20%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.36 (NS) ^{□□}

Tabla 11. Tratamiento farmacológico recibido al egreso hospitalario en la población de estudio. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)[°]; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas (relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^ψ; Abreviaturas: ARA II Antagonista de receptor de angiotensina II; ARM Antagonista de receptor de mineralocorticoide; ASA Ácido acetilsalicílico; BB Beta bloqueador; IECA Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; NS No significativo.

Como se puede observar, el tratamiento al egreso hospitalario de la población de estudio, en particular, el tratamiento antiremodelador no muestra diferencias entre la frecuencia de su uso en ambos grupos ni en las dosis empleadas entre el grupo experimental y el grupo control. Destaca que más del 80% se fueron con uso de IECA, esto de suma importancia debido que representa una recomendación Grado IA para este tipo de localización infarto. Así como destaca que más del 70% de ambos grupos se egresaron con uso de BB, esto de suma importancia debido que representa una recomendación Grado IA para este tipo de localización infarto.

Posteriormente al realizar el seguimiento a 6 meses, se obtuvo la información de 6 pacientes del grupo control (60% de la muestra inicial) y 7 pacientes del grupo experimental (63.6% de la muestra inicial). Las características clínicas de los pacientes a los 6 meses se resumen en la tabla 12.

Variable descriptiva	Grupo control (n=6)	Grupo experimental (n=7)	Valor de p
FC 6 meses (lpm)	59 _± 8.5*	72.1 _± 14.19*	0.07 (NS) ^{□□}
TAS 6 meses (mmHg)	111.3 _± 16.07*	113.2 _± 19.63*	0.84 (NS) ^{□□}
TAD 6 meses (mmHg)	60 (60-60) [°]	65 (60-80) [°]	0.28 (NS) ^{□□}

SO₂ 6 meses (%)	93.3±2.42*	93.4±1.27*	0.92 (NS) ^{□□}
Edema 6 meses	1 (16.6%) [^]	0 (0%) [^]	1 (NS) ^{□□}

Tabla 12. Características clínicas evaluadas a los 6 meses en la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con *media±desviación estándar**; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con *mediana (rango intercuartílico)*^o; las variables cualitativas se resumieron con *frecuencias absolutas (frecuencias relativas)*[^]; el valor de *p* se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *t* de Student^τ; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *U* de Mann-Whitney^υ. Abreviaturas: FC Frecuencia cardíaca; lpm latidos por minuto; NS No significativo; SO₂ Saturación de oxígeno; TAD Tensión arterial diastólica; TAS Tensión arterial sistólica.

Como se puede observar, no se encontraron diferencias significativas en las características clínicas entre el grupo control y el grupo experimental. Llama la atención que el grupo experimental no presentó menor tensión arterial derivado del efecto del fármaco.

A continuación, en la tabla 13 se resumen las variables bioquímicas evaluadas a 6 meses en la población de estudio.

Variable bioquímica a los 6 meses	Grupo control (n=6)	Grupo experimental (n=7)	Valor de p
Glucosa 6 meses (mg/dL)	94.55 (89.1-170) ^o	103.9 (90.7-118) ^o	0.66 (NS) ^{□□}
Na sérico (mmol/L)	140.8±2.48*	141±1.73*	0.88 (NS) ^{□□}
K sérico (mmol/L)	4.78±0.5*	4.54±0.36*	0.34 (NS) ^{□□}
Cl sérico (mmol/L)	106.5 (103-107) ^o	105 (104-106) ^o	0.56 (NS) ^{□□}
Urea sérica 6 meses (mg/dL)	37.95 (36.4-47.7) ^o	43.7 (31-54) ^o	0.94 (NS) ^{□□}
Creatinina sérica 6 meses (mg/dL)	1.03±0.22*	0.93±0.18*	0.4 (NS) ^{□□}
TFG 6 meses (mL/min)	81 (70-97) ^o	91 (68-95) ^o	1 (NS) ^{□□}
Hb 6 meses (g/dL)	14.85 (13.6-17.8) ^o	14.8 (13.2-16.1) ^o	0.56 (NS) ^{□□}
Hto 6 meses (%)	45.4±5.58*	44.0±4*	0.6 (NS) ^{□□}
HbA1c 6 meses (%)	5.9 (5.54-9.4) ^o	6.2 (6.08-7.98) ^o	0.35 (NS) ^{□□}
Colesterol total 6 meses (mg/dL)	117.46±17.44*	100.6±18.14*	0.11 (NS) ^{□□}
Colesterol LDL 6 meses (mg/dL)	51.06±17.91*	42.88±12.67*	0.35 (NS) ^{□□}
Colesterol HDL 6 meses (mg/dL)	39 (36-49) ^o	45 (39-50) ^o	0.61 (NS) ^{□□}
Triglicéridos 6 meses (mg/dL)	101 (65-142) ^o	87 (65-128) ^o	0.88 (NS) ^{□□}

NT-Pro-BNP 6 meses (pg/mL)	565.4 (234.4-867.9) ^o	246.25 (223-441.1) ^o	0.47 (NS) ^{□□}
Glucosuria	1 (16.6%) [^]	7 (100%) [^]	0.004 (S) ^{□□}

Tabla 13. Variables bioquímicas a los 6 meses en la población de estudio. *Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media+desviación estándar^{*}; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student[‡]; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^υ; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; Abreviaturas: Cl Cloruro; Hb Hemoglobina; HbA1c Hemoglobina glucosilada; HDL Lipoproteínas de alta densidad; Hto Hematócrito; K Potasio; LDL Lipoproteínas de baja densidad; Na Sodio; NS No significativo; NT-Pro-BNP Fragmento N-Terminal del propeptido natriurético cerebral; S Significativo; TFG Tasa de filtrado glomerular.*

Como puede observarse en las variables bioquímicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control. Cabe mencionar que todos los pacientes en el grupo experimental tuvieron glucosuria, lo cual indicaría probablemente efecto del fármaco lo cual sugiere que su administración ha sido adecuada durante el protocolo.

En la siguiente tabla se hace mención del manejo farmacológico a los 6 meses de inicio del protocolo de investigación.

Medicamento a los 6 meses	Grupo control (n=6)	Grupo experimental (n=7)	Valor de p
IECA a 6 meses	3 (50%) [^]	5 (71.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de IECA a 6 meses (mg/24 horas)	5 (0-10) ^o	5 (5-5) ^o	0.92 (NS) ^{□□}
ARA II a 6 meses	3 (50%) [^]	0 (0%) [^]	0.045 (S) ^{□□}
Dosis de ARA II a 6 meses (mg/24 horas)	50 (20-50) ^o	0	NV
BB a 6 meses	4 (66.6%) [^]	5 (71.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de BB a 6 meses (mg/24 horas)	100 (25-175) ^o	75 (50-100) ^o	0.78 (NS) ^{□□}
ARM a 6 meses	3 (50%) [^]	5 (71.4%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de ARM a 6 meses (mg/24 horas)	25 (25-25) ^o	25 (25-25) ^o	0.144 (NS) ^{□□}
ASA a 6 meses	6 (100%) [^]	7 (100%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de ASA a 6 meses (mg/24 horas)	100 (100-100) ^o	100 (100-100) ^o	1 (NS) ^{□□}
Inhibidores P2Y12 a 6 meses	6 (100%) [^]	6 (85.7%) [^]	1 (NS) ^{□□}

Dosis de inhibidor P2Y12 a 6 meses (mg/24 horas)	75 (75-75) ^o	75 (75-75) ^o	1 (NS) ^{□□}
Estatinas a 6 meses	6 (100%) [^]	7 (100%) [^]	1 (NS) ^{□□}
Dosis de estatina a 6 meses (mg/24 horas)	40 (40-40) ^o	40 (20-40) ^o	0.77 (NS) ^{□□}
Otros hipolipemiantes	0 (0%) [^]	3 (42.8%) [^]	0.16 (NS) ^{□□}
Hipoglucemiantes a 6 meses	1 (16.6%) [^]	4 (57.1%) [^]	0.24 (NS) ^{□□}
Insulina a 6 meses	1 (16.6%) [^]	3 (42.8%) [^]	0.55 (NS) ^{□□}
Diuréticos de asa	2 (33.3%) [^]	0 (0%) [^]	0.19 (NS) ^{□□}

Tabla 14. Tratamiento farmacológico a los 6 meses en la población de estudio.

Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas (relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher^φ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^ν; Abreviaturas: ARA II Antagonista de receptor de angiotensina II; ARM Antagonista de receptor de mineralocorticoide; ASA Ácido acetilsalicílico; BB Beta bloqueador; IECA Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; NS No significativo; NV No valorable.

Como se puede observar en la tabla superior se observa solo que los pacientes del grupo control recibieron más frecuentemente antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) comparado con el grupo experimental. La mayor parte de los pacientes continuó tomando fármacos antiremodeladores: todos tomaron IECA o ARA II, el 69.2% de los pacientes consumen beta bloqueadores y el 61.5% consumen antagonistas de receptor de mineralocorticoides. El tratamiento antiagregante plaquetario y con estatinas se mantuvo durante los 6 meses en casi la totalidad de pacientes.

Finalmente, se repitieron las escalas de calidad de vida a los 6 meses, cuyos resultados se resumen en la tabla 15.

Variable del cuestionario	Grupo control (n=6)	Grupo experimental (n=7)	Valor de p
Función física por SF-36 a 6 meses	85 (55-90) ^o	90 (77.5-97.5) ^o	0.55 (NS) ^{□□}
Rol físico por SF-36 a 6 meses	85 (75-100) ^o	95 (85-100) ^o	0.31 (NS) ^{□□}
Dolor por SF-36 a 6 meses	85 (85-90) ^o	95 (83.75-100) ^o	0.28 (NS) [□]
Salud general por SF-36 a 6 meses	85 (75-90) ^o	85 (75-90) ^o	0.93 (NS) ^{□□}
Vitalidad por SF-36 a 6 meses	80 (70-85) ^o	90 (82.5-97.5) ^o	0.11 (NS) [□]

Función social por SF-36 a 6 meses	87.5 (75-90) ^o	95 (85-100) ^o	0.14 (NS) [□]
Rol emocional por SF-36 a 6 meses	87.5 (75-95) ^o	95 (95-100) ^o	0.02 (S) ^{□□}
Salud mental por SF-36 a 6 meses	85 (80-88) ^o	90 (87.5-100) ^o	0.07 (NS) ^{□□}
Puntuación EQ-5D a 6 meses	0.835 (0.754-0.8754) ^o	0.8937 (0.8429-0.9821) ^o	0.067 (NS) ^{□□}
Valoración propia de la salud en la EVA por EQ-5D a 6 meses	92.5 (87-95) ^o	90 (89-99) ^o	0.9 (NS) ^{□□}

Tabla 15. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D a 6 meses de la población de estudio. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney^o; Abreviaturas: EVA Escala visual análoga; NS No significativo; S Significativo.

Como se puede observar, el rol emocional fue significativamente mejor calificado por los pacientes del grupo experimental comparado con el grupo control. Llama la atención que si bien los valores de p no fueron significativos en el resto de las variables, las medianas y la puntuación EQ-5D resultaron mejor calificados en el grupo experimental y que tal vez las diferencias que no fueron demostrados sean debidos al limitado número de pacientes.

Finalmente, en la tabla 16 se hace la comparación entre los parámetros ecocardiográficos basales y a 6 meses en ambas ramas de tratamiento, en cuanto a volúmenes telediastólico y telesistólico para ello solo se tomará en consideración los valores de la población de estudio en quienes se realizaron ambas mediciones.

Variable ecocardiográfica a 6 meses	Grupos	Basal	6 meses	Valor de p
VTDVI 3D (mL)	Control	98.83±13.48*	125.66±15.51*	0.0049 (S) ^{□□}
	Dapaglifozina	123 (89-129) ^o	101 (89-124) ^o	p>0.05 (NS) ^{□□}
VTSVI 3D (mL)	Control	56.5±14.19*	68±9.69*	0.063 (NS) ^{□□}
	Dapaglifozina	68.28±12.29*	55.71±16.57*	0.027 (S) ^{□□}

Tabla 16. Comparación entre las características basales y a los 6 meses en la población de estudio de los Volúmenes Ventriculares. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana

(rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student para grupos dependientes ^T; el valor de p se obtuvo con la prueba de Wilcoxon^o; Abreviaturas: 3D Tercera dimensión; NS No significativo; S Significativo; VTDVI Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Como se observa en los resultados de la tabla 16, se observa que el uso de Dapagliflozina disminuyó el volumen telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) de forma significativa ($p=0.027$), mientras que el grupo control presentó un aumento significativo del volumen telediastólico (VTD) del VI ($p=0.004$).

XIV. DISCUSIÓN

Este ensayo clínico investigó los efectos del inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, Dapagliflozina sobre la remodelación cardíaca después del primer IAMCEST en una población de alto riesgo de pacientes con localización anterior con daño miocárdico y un tamaño de infarto > 10% de la masa del VI. Dapagliflozina demostró ser seguro y bien tolerado en esta población de pacientes, así como buen apego por parte de la población experimental. Sin embargo, después de 6 meses de tratamiento debido que el resonador del HCCMN Siglo XXI se encuentra inhabilitado por el momento, se encuentra pendiente la realización de las resonancias magnéticas de control para determinar cambios en el remodelado, determinados por los cambios en el VTDVI y VTSVI que sirvieron como métricas in vivo de remodelación cardíaca propósito principal del estudio. Sin embargo, dentro de los objetivos secundarios la determinación de estos volúmenes del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma transtorácico 3D se observó que el uso de Dapagliflozina disminuyó el volumen telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) de forma significativa ($p=0.027$), mientras que el grupo control presentó un aumento significativo del volumen telediastólico (VTD) del VI ($p=0.004$). De seguir con estas tendencias se espera que se exista diferencias en el objetivo principal del estudio, que es la medición de estas métricas in vivo de remodelado ventricular pos-infarto mediante Imagen por Resonancia Magnética. Habiendo elegido una población de pacientes con alto riesgo de remodelación adversa es una ventaja del estudio. En cuanto al objetivo secundario de la determinación de NT-pro-BNP a los 6 meses de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control. Cabe mencionar que todos los pacientes en el grupo experimental tuvieron glucosuria, lo cual indicaría probablemente efecto del fármaco lo cual sugiere que su administración ha sido adecuada durante el protocolo. En cuanto al objetivo secundario de calidad de vida y estado de salud, el rol emocional fue significativamente mejor calificado por los pacientes del grupo experimental comparado con el grupo control. Llama la atención que, si bien los valores de p no fueron significativos en el resto de las variables, las medianas y la puntuación EQ-5D resultaron mejor calificados en el grupo experimental y que tal vez las diferencias que no fueron demostrados sean debidas al limitado número de pacientes. Cabe destacar que la población de estudio fue muy homogénea en cuanto a los factores independientes de remodelado ventricular pos-infarto y todos fueron tratados con > 80% de apego a las guías internacionales en cuanto al manejo actual del infarto agudo al miocardio, así como la terapia estándar anti remodelado. La imagen por resonancia magnética se realizó dentro los primeros 5 \pm 2 días posterior al infarto, como se recomienda actualmente, así como tamaño del infarto y la transmuralidad media del infarto fueron similares entre los grupos de tratamiento.

XV. CONCLUSIONES

Dapagliflozina disminuyó el volumen telesistólico (VTS) del ventrículo izquierdo (VI) de forma significativa, en pacientes después del primer IAMCEST en una población de alto riesgo de pacientes con localización anterior con daño miocárdico y un tamaño de infarto > 10% de la masa del VI. De seguir con estas tendencias se espera que se exista diferencias en el objetivo principal del estudio, que es la medición de estas métricas in vivo de remodelado ventricular pos-infarto mediante Imagen por Resonancia Magnética. Dapagliflozina no hubo diferencia significativa de la determinación de NT-pro-BNP a los 6 meses de seguimiento entre el grupo experimental y el grupo control. Dapagliflozina, mejoró la puntuación del rol emocional por los pacientes del grupo experimental comparado con el grupo control.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers*. 2020;2020:1–21.
2. Minatoguchi S. *Cardioprotection Against Acute Myocardial Infarction*. 2019.
3. Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Marsan NA, et al. Left ventricular
4. remodelling after ST-segment elevation myocardial infarction: sex differences and prognosis. *Esc Hear Fail*. 2020;7:474–81.
5. Rodriguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, Valente F, Rios C, Rodríguez-García J, et al. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperused STEMI. *Jacc Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2445–56.
6. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161–72.
7. Bijl P van der, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Marsan NA, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *Jacc Hear Fail*. 2019;8:131–40.
8. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction in Modern Clinical Practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] Study Group). *Am J Cardiol*. 2006;98:1144–9.
9. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
10. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:1–12.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, Remodeling on B of an IF on C. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569–82.
12. Carrick D, Haig C, Rauhalampi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *Jacc Cardiovasc Imaging*. 2015;8:779–89.

13. Duengen H-D, Kim RJ, Zahger D, Orvin K, Kornowski R, Admon D, et al. *Effects of the chymase inhibitor fulacimstat on adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction – Results of the CHIARA MIA 2 trial.* *Am Heart J.* 2020.
14. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. *Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty.* *Circulation.* 2002;106:2351–7.
15. Sutton MGSJ, Sharpe N. *Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction.* *Circulation.* 2000;101:2981–8.
16. Vannan MA, Taylor DJE. *Ventricular remodelling after myocardial infarction.* *Heart.* 1992;68:257–9.
17. Garber L, McAndrew TC, Chung ES, Stancak B, Svendsen JH, Monteiro J, et al. *Predictors of Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Patients with a Patent Infarct Related Coronary Artery after Percutaneous Coronary Intervention (From the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial).* *Am J Cardiol.* 2018;121:1293–8.
18. Legallois D, Hodzic A, Alexandre J, Dolladille C, Saloux E, Manrique A, et al. *Definition of left ventricular remodelling following ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of cardiac magnetic resonance studies in the past decade.* *Heart Fail Rev.* 2020;:1–12.
19. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. *Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies Insights From Randomized Controlled Trials.* *Jacc Cardiovasc Imaging.* 2017;10:230–40.
20. Garcia G, Barca JMC de la, Mirebeau-Prunier D, Reynier P, Furber A, Prunier F, et al. *Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular Remodeling.* *Int J Mol Sci.* 2019;20:289.
21. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Werf FV de. *Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury.* *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1454–71.
22. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau J-L, Menapace F, et al. *Recovery of Ventricular Function after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Study.* *Ann Intern Med.* 2001;134:451.
23. Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, Velazquez EJ, Rao SV, Crowley AL, et al. *Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era.* *Am Heart J.* 2020;223:87–97.
24. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. *miRNAs in the development of left ventricular remodeling and post-myocardial infarction*

- heart failure. *Pol Archives Intern Medicine*. 2020.
25. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005;111:3411–9.
 26. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillièrè Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2016;11:e0168349.
 27. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA de, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;127:e362-425.
 28. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39:119–77.
 29. Dorn GW. Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:283–91.
 30. White HD. Remodelling of the heart after myocardial infarction. *Aust Nz J Med*. 1992;22:601– 6.
 31. Nicolosi GL. Cardiac Remodelling and Failure after Myocardial Infarction. *Eur J Cardiov Prev R*. 1994;1:310–3.
 32. Lehrke M. SGLT2 Inhibition Changing What Fuels the Heart *. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1945– 7.
 33. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co- Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *Jacc Basic Transl Sci*. 2020;5:632–44.
 34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine*. 2015;373:2117– 28.
 35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2019;380:347–57.
 36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D de, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine*. 2017;377:644–57.

37. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108–17.
38. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*. 2020;43:1356–9.
39. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama*. 2020;323:1353–68.
40. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zuurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochimica Et Biophysica Acta Bba - Mol Basis Dis*. 2020;1866:165770.
41. Bami K, Gandhi S, Leong-Poi H, Yan AT, Ho E, Zahrani M, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Echocardiogr Official Publ Am Soc Echocardiogr*. 2020.
42. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:45.
43. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac myofibroblasts: Novel translational clues to EMPA-REG OUTCOME. *Can J Cardiol*. 2019;36:543–53.
44. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;:ehaa419-.
45. Lu Q, Liu J, Li X, Sun X, Zhang J, Ren D, et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;501:110642.
46. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Bio Med*. 2017;104:298–310.
47. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on

Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Meta-Analytic Approach. J Am Coll Cardiol. 2010;56:392–406.

XVII. ANEXOS

XVII. I. Carta de Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Efecto de Dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México, D. F. Agosto 2020 –Diciembre 2022
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada infarto al miocardio. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.</p> <p>El objetivo del estudio es indicarle un tratamiento por 6 meses. Es decir, usted tomará una pastilla cada 24 horas por 6 meses.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que algunas personas tomarán una pastilla llamada dapagliflozina, y otros tomarán una pastilla que no contiene ningún medicamento. Estas pastillas que no contienen ningún medicamento se llaman placebo. Fuera de esta pastilla, todos los participantes recibirán el mejor tratamiento posible.</p> <p>Para participar en el estudio, primero se le realizarán estudios de sangre, y un estudio de resonancia magnética cardiaca. Para este estudio, usted será llevado a la sala de resonancia magnética que se encuentra en el primer piso del Hospital de Cardiología. Usted estará acostado y en reposo, y mientras tanto el equipo de resonancia tomará imágenes de su corazón. Cuando el equipo obtenga las imágenes de su corazón, usted escuchará un leve ruido que puede llegar a ser molesto; también se le pedirá que respire hondo y aguante la respiración unos segundos. No se le administrará medio de contraste o algún otro medicamento ya que el estudio será de resonancia magnética simple.</p> <p>Posteriormente, se le dará una caja con pastillas de dapagliflozina o de placebo. Usted no sabrá si la pastilla contiene dapagliflozina o es placebo. Se le citará en 2 y 4 meses a consulta y se le realizarán estudios de sangre y orina en esas consultas. A los 6 meses, se le repetirán estudios de sangre, orina, y también se repetirá el estudio de resonancia magnética. En la consulta de los 6 meses habrá terminado su participación, y si así lo desea, se le explicará si usted estaba tomando dapagliflozina o placebo.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Durante el estudio se le entregará una caja de pastillas, las cuales deberá tomar cada 24 horas. Las molestias que puede tener son las siguientes:</p> <p>De los estudios de laboratorio: Puede tener dolor leve al momento de la punción que le saquen sangre, o un moretón.</p> <p>Del estudio de resonancia magnética: Algunas personas pueden sentir ansiedad al estar dentro del arco de resonancia magnética, especialmente las personas que tienen claustrofobia, o miedo a estar encerrado. El estudio no tiene radiación, ni tampoco se le inyectará contraste.</p> <p>Del medicamento: Si usted toma placebo, no tendrá ninguna molestia. Si usted toma dapagliflozina, puede tener efectos secundarios, que entre otros son la deshidratación, baja de azúcar si usted toma medicamentos para la diabetes, e infecciones de las vías urinarias. Sin embargo, este medicamento se considera seguro y está aprobado en México, Estados Unidos y Europa. Para intentar mantenerlo lo más seguro posible, será visto en consulta cada 2 meses con estudios de sangre y orina.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá un beneficio directo o pago por participar en el estudio, sin embargo los resultados de esta investigación podrían aportar información importante para personas que como usted, se enfermen del corazón.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de los estudios no serán entregados en forma rutinaria, sin embargo, si usted desea conocerlos, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición. Usted recibirá en todo momento el tratamiento óptimo para su enfermedad.
Participación o retiro:	La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.
Privacidad y confidencialidad:	En ningún momento se usará su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	No recibirá pago por su participación, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen del corazón
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador Responsable:	Dr. Genaro Hiram Mendoza Zavala. Cardiólogo clínico. IMSS, Matrícula: 98380908. UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI. Teléfono: 55 31156412, dr.gmenzav@gmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
<hr/> Nombre y firma del sujeto	<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
<hr/> Nombre, dirección, relación y firma	<hr/> Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

XVIII. II. Seguridad de Dapagliflozina en pacientes con y sin diabetes mellitus.

Dapagliflozina ha recibido autorización para su comercialización por la EMA y la FDA, organismos responsables en Europa y Estados Unidos, respectivamente. Además, la COFEPRIS, también ha autorizado su uso en nuestro país (1). En pacientes con diabetes mellitus, Dapagliflozina provee beneficios adicionales como pérdida de peso y reducción de la presión arterial. Además, la Dapagliflozina no aumenta el riesgo de hipoglucemia (1). El único efecto secundario demostrado es el aumento de infecciones urinarias, el cual solo ocurre en pacientes con severo descontrol glucémico (a mayor hiperglucemia, y mayor glucosuria). Sin embargo, aún este efecto secundario fue poco frecuente presentándose en <1% de los pacientes aleatorizados a Dapagliflozina en el estudio DECLARE-TIMI 58 (2). Sin embargo, en el ensayo clínico DAPA-HF no se observó un incremento en las infecciones urinarias, hipovolemia, disfunción renal ni hipoglucemia. Cabe destacar que el estudio DAPA-HF incluye pacientes con y sin diabetes, y en ninguno de los dos grupos hubo aumento del riesgo de hipoglucemia (3). Lo anterior es fácil de comprender, pues Dapagliflozina no es un hipoglucemiante, sino más bien un anti-hiperglucemiante.

XVII. III. Referencias Del Anexo

1. Update on long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Apr; 6(2): 61–67. Doi: 10.1177/2042018814560735.
2. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
3. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.

XVII. IV. Cédula del fármaco

Clave: 010.000.6007.01

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:

Dapagliflozina propanodiol equivalente a 10.0 mg de Dapagliflozina Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

Farmacocinética Y Farmacodinamia:

Dapagliflozina (Dapagliflozina propanodiol) es un potente y altamente selectivo inhibidor oral del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en humanos, el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa renal.

Farmacocinética:

Absorción: Dapagliflozina se absorbe bien y rápidamente después de la administración oral y se puede administrar con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas de Dapagliflozina (C_{máx.}) se alcanzaron por lo general a las 2 horas de su administración en ayunas. Los valores de C_{máx.} y exposición sistémica a Dapagliflozina (AUC) se incrementaron en forma proporcional al incremento en la dosis de Dapagliflozina. La biodisponibilidad oral absoluta de Dapagliflozina, después de la administración de una dosis de 10 mg, es de 78%. Los alimentos tuvieron un efecto relativamente modesto en la farmacocinética de Dapagliflozina en sujetos sanos. La administración con una comida alta en grasas disminuyó la C_{máx.} de Dapagliflozina en hasta 50% y prolongó el T_{máx.} en aproximadamente 1 hora, pero no alteró el AUC en comparación con el estado en ayunas. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.

Distribución: Dapagliflozina se une a proteínas aproximadamente en 91%. La unión a proteínas no se vio alterada en varios estados patológicos (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática).

Metabolismo: Dapagliflozina consta de un enlace glucosídico, lo que significa que el componente aglicona está unido a la glucosa mediante un enlace carbono-carbono, lo que le confiere estabilidad contra enzimas glucosidasas. La vida media terminal plasmática (t_{1/2}) para Dapagliflozina es de 12.9 horas después de una dosis oral única de DAPAGLIFLOZINA 10 mg en sujetos sanos. Dapagliflozina se metaboliza en forma extensa, principalmente para formar dapagliflozina 3-O- glucurónido, un metabolito inactivo. Dapagliflozina 3-O- glucurónido representó 61% de una dosis de 50 mg de (14C)- dapagliflozina, siendo el componente predominante relacionado con el fármaco en el plasma humano que representa 42% (basado en el AUC [0-12 h]) de la radiactividad plasmática total, similar a la contribución de 39% del fármaco original. Basado en el AUC, ningún otro metabolito representó > 5% de la radiactividad plasmática total en cualquier tiempo medido. Dapagliflozina 3-O-glucurónido u otros metabolitos no contribuyen a los efectos de disminución de la glucosa. La

formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está medida por UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por CYP fue una vía de eliminación secundaria en humanos.

Eliminación: Dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan principalmente a través de la excreción urinaria, de la cual menos de 2% es dapagliflozina intacta. Después de la administración de una dosis de 50 mg de (14C)- dapagliflozina, se recuperó 96, 75% en la orina y 21% en las heces. En heces, aproximadamente 15% de la dosis se excretó como fármaco original.

Farmacodinamia:

General: Se observaron incrementos en la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seguidos de la administración de dapagliflozina (figura 1). Se excretó aproximadamente 70 g de glucosa en la orina por día (correspondiente a 280 kcal/día) a una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Esta tasa de eliminación de glucosa alcanzó la excreción máxima de glucosa observada con una dosis de dapagliflozina de 20 mg/día. Se observó evidencia de excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron dapagliflozina 10 mg/día hasta por 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también resulta en diuresis osmótica e incrementos en el volumen urinario. El incremento en el volumen urinario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg fueron sostenidos a las 12 semanas y representaron aproximadamente 375 mL/día. El incremento en el volumen urinario se asoció con un aumento pequeño y transitorio en la excreción urinaria de sodio que no se asoció con cambios en las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también se incrementó en forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada por una reducción en la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones en las concentraciones séricas de ácido úrico oscilaron de -0.33 mg/dL a -0.87 mg/dL.

CONTRAINDICACIONES: DAPAGLIFLOZINA está contraindicada en pacientes con antecedentes de cualquier reacción de hipersensibilidad seria a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, insuficiencia renal crónica, embarazo y lactancia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo: DAPAGLIFLOZINA no se debe usar en el segundo y tercer trimestre del embarazo, el cual corresponde al periodo de la maduración renal humana. La exposición materna a dapagliflozina, en estudios en ratas, estuvo asociada con un incremento en la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

En estudios convencionales de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos que coincidían con el primer

trimestre de organogénesis no renal en humanos. No se observaron toxicidades del desarrollo en conejos con ninguna de las dosis evaluadas (1191 × la dosis humana máxima recomendada [DHMR]). En ratas, dapagliflozina no fue embriofetal ni teratogénica (1441 × la DHMR) en ausencia de toxicidad materna.

No hay estudios adecuados y bien controlados de DAPAGLIFLOZINA en mujeres embarazadas. DAPAGLIFLOZINA debe suspenderse al detectarse el embarazo.

Lactancia: DAPAGLIFLOZINA no debe usarse en mujeres en lactancia. En estudios en ratas se ha mostrado excreción de DAPAGLIFLOZINA en la leche. La exposición directa e indirecta de ratas juveniles destetadas y durante el último periodo de embarazo a DAPAGLIFLOZINA están asociadas cada una con el aumento de la incidencia o severidad de dilataciones renales pélvicas y tubulares en la progenie, aunque se desconocen las consecuencias funcionales de largo plazo de estos efectos. Estos periodos de exposición coinciden con una ventana crítica de maduración renal en ratas. Dado que la maduración funcional de los riñones en humanos continúa durante los primeros 2 años de vida, la pelvis y los túbulos renales dilatados asociados con DAPAGLIFLOZINA advertidos en ratas juveniles, podrían constituir un riesgo potencial de maduración renal humana durante los primeros 2 años de vida. Además, los efectos negativos de la ganancia de peso corporal asociada con la exposición durante la lactancia en ratas juveniles destetadas sugieren que DAPAGLIFLOZINA se debe evitar durante los primeros 2 años de vida (véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se desconoce si DAPAGLIFLOZINA o su metabolito se excretan en la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Estudios clínicos: Dos grupos grandes de pacientes fueron utilizados para evaluar las reacciones adversas con DAPAGLIFLOZINA 10 mg comparado con un control: un grupo controlado con placebo y un grupo más grande de estudios controlados con activo y placebo.

Estudios controlados con placebo: El primer grupo es un análisis combinado pre especificado de pacientes de 13 estudios de corto plazo controlados con placebo para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a tumores malignos, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluada en un estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios de adición (metformina, sulfonilurea, pioglitazona, un inhibidor de la DPP4, insulina y dos estudios de terapia complementaria) y un estudio de combinación inicial con metformina. A través de los 13 estudios, 2,360 pacientes fueron tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg una vez al día y 2,295 pacientes fueron tratados con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 13 estudios proporcionaron una duración media de exposición de 22 semanas. La edad media de la población fue 59 años y 4% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población fueron hombres; 84%

fueron blancos, 9% fueron asiáticos y 3% fueron de raza negra o afroamericanos. Al inicio, la población tenía diabetes con un promedio de 9 años de duración, la HbA1c promedio fue 8.2%, y la función renal fue normal o con insuficiencia renal leve en 88% de los pacientes e insuficiencia renal moderada en 11% de los pacientes.

Estudios controlados con activo y placebo: El segundo grupo es un análisis combinado de pacientes de 21 estudios controlados con activo y con placebo para evaluar y presentar los datos de tumores malignos y pruebas hepáticas. En este análisis, 5,936 pacientes fueron tratados con DAPAGLIFLOZINA y 3,403 fueron tratados con control (ya sea con monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 21 estudios proporcionaron una duración media de exposición a DAPAGLIFLOZINA 10 mg de 55 semanas (6,247 pacientes por año). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad media de la población fue 58 años y 3.5% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población fueron hombres; 77% fueron blancos, 16% fueron asiáticos y 4% fueron de raza negra o afroamericanos. Al inicio, la población tenía diabetes con un promedio de 7 años de duración, 34% de los pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media fue 8.2% y la función renal basal fue normal o insuficiencia renal leve en 89% de los pacientes e insuficiencia renal moderada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, DAPAGLIFLOZINA 5 mg fue evaluado en un análisis combinado de pacientes, de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo, que incluyeron 1,145 pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 5 mg como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición media = 22 semanas) en 1,393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas (exposición media 21 semanas). Todos los datos de seguridad para DAPAGLIFLOZINA 5 mg son de este grupo de análisis.

La incidencia total de los eventos adversos del análisis combinado de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg fue 60.0% comparado con 55.7% para el grupo placebo. La suspensión del tratamiento debido a los eventos adversos en pacientes que recibieron DAPAGLIFLOZINA 10 mg fue 4.3% comparado con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos adversos reportados más comúnmente que llevaron a la suspensión y reportados en al menos 3 pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg fueron insuficiencia renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento de la creatinina en sangre (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%) e infecciones micóticas vulvovaginales (0.1%).

Las reacciones adversas reportadas en estos 13 estudios controlados con placebo en un análisis combinado (independientemente de la valoración de causalidad por parte del investigador) en ³ 2% de los pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg y ³ 1% más frecuente que en pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas (independientemente de la valoración de causalidad por parte del investigador) en estudios controlados con placebo reportados en ³ 2% de pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg y ³ 1% con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)*†

Clase de órganos y sistemas	DAPAGLIFLOZINA 10 mg
Término preferente	N = 2,360
Infecciones e infestaciones	
Infección genital‡	Común
Infección del tracto urinario§	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Común
Trastornos renales y vías urinarias	
Poliuria¶	Común

* Los 13 estudios controlados con placebo incluyeron 3 estudios de monoterapia y 1 de combinación inicial con metformina, 2 de terapia complementaria a metformina, 2 de terapia complementaria a insulina, 1 de terapia complementaria a pioglitazona, 1 de terapia complementaria a sitagliptina, 1 de terapia complementaria a glimepirida y 2 con terapia de combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del rescate glucémico.

† Para información de hipoglucemia véase Hipoglucemia.

‡ La infección genital incluye los términos preferentes, listados en orden de frecuencia reportada: infección vulvovaginal micótica, balanitis, infección vaginal, infección genital micótica, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis por candida, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, abscesos del pene, infección del pene, postitis, abscesos vulvales y vaginitis bacteriana.

§ Las infecciones del tracto urinario incluyen los siguientes términos preferentes listados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección del riñón y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferentes, listados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

Las reacciones adversas adicionales en ³ 5% de pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg, ³ 1% más que en pacientes con placebo/comparador y reportados en al menos tres o más pacientes tratados con DAPAGLIFLOZINA 10 mg e independientemente de la relación con DAPAGLIFLOZINA reportada por el investigador, se describen más adelante por régimen de tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: El metabolismo de dapagliflozina está principalmente mediado por la conjugación glucurónico dependiente de UGT1A9. El principal metabolito, dapagliflozina 3-O-

glucurónido, no es un inhibidor de SGLT2.

En estudios in vitro, ni dapagliflozina, ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhibieron a CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, así como tampoco indujeron a CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de fármacos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas, como tampoco se espera que los fármacos que inhiben o inducen a estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína P (Gp-P) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es un sustrato para el transportador activo OAT3. Ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhiben en forma significativa a Gp-P o a los transportadores activos OCT2, OAT1 u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados en forma concurrente, que sean sustratos de Gp-P, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efecto de otros fármacos en dapagliflozina: En estudios realizados en sujetos sanos, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por metformina, pioglitazona (un sustrato [principal] de CYP2C8 y [secundario] de CYP3A4), sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y de glucoproteína P), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Después de la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármaco) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó un descenso de 22% y un incremento de 51% respectivamente en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a las 24 horas, en cualquier caso.

Metformina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y metformina (1,000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de DAPAGLIFLOZINA con otros sustratos de hOCT-1 y hOCT-2.

Pioglitazona: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato (principal) de CYP2C8 y (secundario) de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de DAPAGLIFLOZINA con otros sustratos de CYP2C8.

Sitagliptina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de DAPAGLIFLOZINA con otros sustratos de hOAT-3.

Glimepirida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de DAPAGLIFLOZINA con otros sustratos de CYP2C9.

Voglibosa (inhibidor de α -glucosidasa): La administración concomitante de una

dosis única de dapagliflozina (10 mg) y voglibosa (0.2 mg tres veces al día), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y hidroclorotiazida (25 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Bumetanida: La administración concomitante de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. La administración conjunta de dapagliflozina y bumetanida no cambió de forma importante el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Valsartán: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Simvastatina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones importantes de DAPAGLIFLOZINA con otros sustratos de CYP3A4.

Rifampicina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y rifampicina, un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármacos, administrada hasta el estado estacionario (600 mg/día) resultó en la disminución de la $C_{máx}$ y el AUC de dapagliflozina en 7 y 22%, respectivamente. La cantidad media de glucosa excretada en la orina en 24 h después de la administración de dapagliflozina sola (51 g) no se vio afectada en forma marcada por la administración concomitante de rifampicina (45 g). No se recomienda ajuste de dosis de dapagliflozina cuando se administre dapagliflozina en forma concomitante con rifampicina.

Ácido mefenámico: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y ácido mefenámico, un inhibidor de UGT1A9, administrada hasta el estado estacionario (250 mg cada 6 horas) resultaron en un incremento en $C_{máx}$ y AUC de dapagliflozina de 13 y 51% respectivamente. La cantidad media de glucosa excretada en orina por más de 24 horas después de la administración de dapagliflozina sola no fue significativamente afectada por la administración concomitante con ácido mefenámico. No se recomienda ajuste de dosis de dapagliflozina cuando se administra concomitantemente dapagliflozina con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos: En estudios realizados en sujetos sanos, como se describe a continuación, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina o warfarina.

Metformina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y metformina (1,000 mg), un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2, no alteró la farmacocinética de metformina. Por lo tanto, DAPAGLIFLOZINA no es un inhibidor del transporte mediado por hOCT-1 y hOCT-2.

Pioglitazona: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato (principal) de CYP2C8 y (secundario) de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de pioglitazona. Por lo tanto, DAPAGLIFLOZINA no inhibe de forma importante el metabolismo mediado por CYP2C8.

Sitagliptina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de sitagliptina. Por lo tanto, DAPAGLIFLOZINA no es un inhibidor de la vía de transporte de hOAT-3.

Glimepirida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de glimepirida. Por lo tanto, DAPAGLIFLOZINA no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C9.

Hidroclorotiazida: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg), no alteró la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Bumetanida: La administración concomitante de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg), incrementó los valores de $C_{máx.}$ y AUC de bumetanida en 13%. La administración concomitante de dapagliflozina no alteró de forma importante las respuestas farmacodinámicas en estado estacionario (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a bumetanida en sujetos sanos.

Valsartán: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg), no alteró la farmacocinética de valsartán.

Simvastatina: La administración concomitante de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no afectó la $C_{máx.}$ de simvastatina, aunque incrementó el AUC en 20%, lo cual no se consideró como clínicamente relevante. Por lo tanto, DAPAGLIFLOZINA no inhibe de forma importante el metabolismo mediado por CYP3A4.

Digoxina: La administración concomitante de dapagliflozina (10 mg una vez al día seguidos de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de la glucoproteína P, no afectó la farmacocinética de digoxina. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe ni induce de forma importante el transporte mediado por gp-P.

Warfarina: La administración concomitante de dapagliflozina (10 mg una vez al día seguidos de una dosis de carga de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg), no afectó la farmacocinética de S-warfarina, un sustrato de CYP2C19. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe ni induce de forma importante el metabolismo mediado por CYP2C19.

Dapagliflozina tampoco afectó la farmacocinética de R-warfarina. Además, dapagliflozina no afectó la actividad anticoagulante de la warfarina, medida a

través del tiempo de protrombina (índice internacional normalizado, [INR]).

Otras interacciones: Los efectos del tabaquismo, dietas, productos herbolarios y el uso de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina no han sido estudiados de manera específica.

Interferencia con el análisis de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG): No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el análisis de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG son poco confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: La dosis recomendada de DAPAGLIFLOZINA es de 10 mg, administrada por vía oral, una vez al día en cualquier momento del día independientemente de la ingesta de alimentos

XVII. V. Implicaciones de Bioseguridad.

Dirección de
Prestaciones Médicas Unidad de
Educación, Investigación y Políticas de
Salud Coordinación de Investigación en
Salud



Carta para protocolos de investigación con implicaciones de Bioseguridad

_____ Título del protocolo de investigación: Efecto de dapaglifozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Investigadora o el Investigador Responsable: Juan Betuel Ivey Miranda

Lugar donde se desarrolla el protocolo: Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Implicaciones de Bioseguridad

Marque las opciones que aplique a su protocolo Tipo

- Material biológico infecto-contagioso.
- Cepas patógenas de bacterias, virus o parásitos
- Material radioactivo.
- Animales genéticamente modificados.
- Células genéticamente modificadas.
- Vegetales genéticamente modificados.
- Material que pueda poner en riesgo la salud del personal.
- Material que pueda poner en riesgo la salud del derechohabiente.
- Material que pueda afectar el medio ambiente.
- Animales de laboratorio, granja o vida silvestre
- Trasplante de células, tejidos u órganos.
- Terapia celular.

La normatividad sobre Bioseguridad relacionada con este protocolo se menciona abajo (Capítulo III, artículos 89 a 97). El investigador manifiesta que existe evidencia documental auditable en el servicio de Resonancia Magnética de este Hospital con respecto a:

- a) Permisos y/o licencias oficiales que se requieren para realizar resonancia magnética
- b) Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- c) El equipo para utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación
- d) Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.

- e) Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
- f) Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del protocolo y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.
- g) La Investigadora o el Investigador Responsable declara que conoce, ha leído los requisitos para protocolos de investigación con implicaciones de bioseguridad del IMSS, y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al protocolo.

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Investigador Responsable

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

CAPITULO III

De la Investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas.

ARTICULO 89.- Las investigaciones que impliquen el uso en seres humanos para fines médicos de isótopos radiactivos y dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas de radiaciones ionizantes y electromagnéticas deberán realizarse de conformidad con las leyes, reglamentos y normas sobre seguridad radiológica, así como las disposiciones que emita la Secretaría, y en los ámbitos respectivos de su competencia, las Secretarías de Energía, Minas e Industria Paraestatal; Comunicaciones y Transportes; Trabajo y Previsión Social y Desarrollo Urbano y Ecología.

ARTICULO 90.- En las instituciones de salud donde se realicen estas investigaciones, la Comisión de Bioseguridad vigilará que para cada estudio se identifique a la persona responsable de la seguridad radiológica y física ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, para el cumplimiento de los requisitos y obligaciones como encargado de la seguridad radiológica.

ARTICULO 91.- La persona responsable a la que se alude en el artículo anterior deberá:

Definir, implantar y vigilar el cumplimiento de las medidas de seguridad radiológica y física.

Elaborar, en los términos de la Ley Reglamentaria del Artículo 27 Constitucional en Materia Nuclear, un manual de procedimientos disponibles para todo el personal, en el que se describirán los procedimientos de identificación y control de las fuentes de radiación; zonas permitidas y restringidas; registro y control del equivalente de dosis del personal ocupacionalmente expuesto y del ambiente; entrenamiento y exámenes médicos al personal ocupacionalmente expuesto; plan de emergencia en casos de accidentes que contaminen al personal o al medio ambiente, entre otros, y

Adiestrar al personal sobre procedimientos de trabajo y las características del laboratorio y equipo.

ARTICULO 92.- Todo el personal involucrado directa o indirectamente en este tipo de investigaciones deberá estar adecuadamente informado, por la persona responsable de la seguridad radiológica y física, de los riesgos a la salud que representan las dosis de radiación a las que se expone y deberá conocer los principios básicos de protección radiológicas, como son: Blindaje, tiempo de exposición, distancia y control de la contaminación y desechos radiactivos, entre otros, con el objeto de que se garantice un conocimiento preciso de las medidas de protección radiológica, como son: Blindaje , tiempo de exposición, distancia y control de la contaminación y desechos radiactivos, entre otros, con el objeto de que se garantice un conocimiento preciso de las medidas de protección radiológica que asegure la bioseguridad de los procedimientos utilizados en la investigación, con la participación que corresponda a la Secretaría de Energía, Minas e Industria Paraestatal.

ARTICULO 93.- En estas investigaciones, el personal ocupacionalmente expuesto deberá ser mayor de 18 años. Cuando tal persona sean mujeres en edad fértil, las exposiciones deberán distribuirse lo más uniformemente posible en el tiempo, con objeto de proteger, en su caso, al embrión durante el periodo de organogénesis, antes de que se haga el diagnóstico de embarazo.

Las mujeres embarazadas sólo podrán continuar el trabajo que las exponga ocupacionalmente, si se asegura que las exposiciones se distribuirán lo más uniformemente posible en el tiempo y cuando sea improbable que reciban un tercio de la dosis equivalente anual que deberá especificarse en las normas de bioseguridad de acuerdo con la energía radiactiva específica. Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, no deberá trabajar en lugares donde exista riesgo de incorporación de materiales radiactivos.

ARTICULO 94.- La institución de salud en donde se realice investigación con materiales radiactivos deberán nombrar un médico o institución de atención médica que será responsable de realizar exámenes médicos al personal ocupacionalmente expuesto, con objeto de:

Determinar su aptitud, desde el punto de vista de su salud, para realizar el trabajo considerado, antes de que se expongan a radiaciones.

Identificar cambios en su salud que pudieran resultar de la exposición a radiaciones durante el desempeño de sus labores, y

Detectar efectos tardíos de las radiaciones, inclusive después de que la exposición haya cesado.

ARTICULO 95.- Los estudios que impliquen la exposición del sujeto de investigación a radiaciones deberán:

Justificarse porque no sea posible obtener la misma información con menor

riesgo mediante investigaciones que empleen otras técnicas, y

Ser diseñadas optimizando la protección del sujeto, de manera que la radiación que éste reciba se reduzca al mínimo razonables que permita la obtención de la información buscada.

ARTICULO 96.- En las investigaciones sin beneficio directo al sujeto de investigación, los límites de dosis equivalentes, límites secundarios, los límites derivados, así como límites autorizados, deberán ser especificados en los proyectos de investigación, tomando en cuenta si es radiación externa, interna, los tejidos con apego a la norma de bioseguridad las cuales deben coincidir con las normas de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

Se prohíbe la investigación que incluya la exposición de mujeres embarazadas a materiales radiactivos o dispositivos generadores de radiación ionizante.

ARTICULO 97.- Las investigaciones con beneficio directo al sujeto de investigación, el criterio para limitar las dosis de radiaciones deber ser el mismo que se aplica para otras exposiciones requeridas por razones médicas, como las debidas a procedimientos de diagnósticos y tratamiento.

XVIII. FINANCIAMIENTO

Rubro Financiable	Etapa Preparación	Etapa Recolección	Etapa Procesamiento	Etapa Análisis	Etapa Cierre	Etapa Difusión	Total
1. Artículos materiales y usos diversos: reactivos y sustancias diversas.	0	0	0	230,000	0	0	230,000
2. Gastos de trabajo de campo: pago de trabajo eventual (recolección, procesamiento, análisis y conservación de muestras)	0	424,000	0	0	0	0	424,000
3. Difusión de resultados de investigación	0	0	0	0	0	0	0
5. Honorarios por servicios profesionales	0	0	0	0	0	0	0
Total de Gasto Corriente	0	424,000	0	230,000	0	0	654,000
Rubro Financiable	Etapa Preparación	Etapa Recolección	Etapa Procesamiento	Etapa Análisis	Etapa Cierre	Etapa Difusión	Total
1. Equipo de laboratorio	0	0	0	0	0	0	0
2. Equipo de cómputo y software	130,000	0	0	0	0	0	130,000
Total del Gasto de Inversión	130,000	0	0	0	0	0	130,000
Total del Gasto Corriente + Total del Gasto Inversión	130,000	424,000	0	230,000	0	0	784,000

Productos Entregables

En la fase de recolección se entregará información clínica de 60 pacientes ingresados al estudio. En la fase de análisis se entregará información de resultados de laboratorios de los 60 pacientes incluidos de manera inicial; además se entregará información clínica y de laboratorio de los pacientes que finalicen el estudio, que serán al menos 48 pacientes. En la etapa de cierre se entregará un manuscrito final con los resultados y el análisis consensuado de parte de los investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. En la etapa de difusión se entregará un artículo publicado en una revista internacional de alto impacto. En esta etapa se generará conocimiento muy importante con respecto a un medicamento nuevo que ya forma parte del cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se espera que este conocimiento impacte en la atención de los pacientes con cardiopatía isquémica, la cual es un problema nacional de salud que genera desgaste muy importante al Instituto Mexicano del Seguro Social. Así mismo, otro producto sumamente valioso a entregar en esta etapa es la de formación de recursos humanos al titular al alumno de especialidad.

Desglose De Rubros

Artículos materiales y usos diversos.

- NT-proBNP: Costo aproximado por prueba \$1,000. Costo por 120 pruebas = \$120,000.
- Pago de reactivos diversos: costo aproximado \$500. Costo por 120 pruebas = \$60,000
- El total son \$180,000.

Gastos de trabajo de campo

Se requerirá de un coordinador de estudio encargado de realizar las siguientes actividades:

- Escrutinio de pacientes a participar
- Invitación a participar
- Recolección de datos basales
- Realizar citas de seguimiento
- Otorgar y manejar fármaco y/o placebo
- Programar estudios paraclínicos
- Confirmar citas de seguimiento
- Llenado de base de datos.

Dado que estas actividades requieren a una persona de tiempo completo, y por las diversas actividades sería un profesional de salud, consideramos apropiado un gasto de \$17,643 al mes (equivalen a \$14,500 netos al coordinador, y \$3,143 de impuestos). Multiplicado por 24 meses del estudio son aproximadamente \$424,000.

Dado que el pago máximo son 7 salarios mínimos de acuerdo con el “Catálogo para la Clasificación del Gasto de los Recursos Financieros que Administra el Fondo”, esto equivale a \$123.22 (salario mínimo vigente en la ciudad de México en 2020) * 7 salarios = \$25,876.20. Por lo tanto, nuestro presupuesto está dentro de los lineamientos.

Gastos de inversión

Se requeriría una laptop en la cual el coordinador del estudio almacenará la información. Se necesitará también un cañón para mostrar a los co-investigadores los avances realizados, y discutir temas relacionados al protocolo. El software necesario incluye el programa:

- Graph Pad (Prism) para elaboración de gráficos de publicación
- EndNote para las referencias del manuscrito
- Stata para el análisis estadístico

- PASS software para el análisis intermedio y recalculer tamaño de muestra en caso de ser necesario, o estimar la potencia final del estudio.
- Microsoft Office para manejo de información.

Los costos son los siguientes:

Equipo de cómputo	
Laptop	10,000
Cañón	30,000
Software	
Graph Pad	20,000
Stata	15,000
PASS software	45,000
Microsoft Office	3,000
EndNote	7,000
Total	130,000