



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA
MOURET”
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA**

**EFFECTO DE DAPAGLIFOZINA EN STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL
EVALUADO POR ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON DIABETES
TIPO 2 POSTERIOR A 6 MESES DE TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. VÍCTOR AUGUSTO AYALA ANGULO

ASESOR

DR. ERICK CALDERÓN ARANDA

CIUDAD DE MÉXICO 2023



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.

HOJA DE AUROTIZACION

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de educación en salud
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico
Nacional “La Raza”

Asesor de Tesis

Dr. Erick Calderón Aranda

Cardiólogo Ecocardiografista

UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico
Nacional “La Raza”

Dr. Jorge Hilario Jiménez Orozco

Profesor titular del curso de especialización en Cardiología

UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico
Nacional “La Raza”

Dr. Víctor Augusto Ayala Angulo

Médico Residente de la Especialidad en Cardiología

NO. PROTOCOLO: R-2022-3501-070

Indice

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y métodos	10
Resultados	12
Discusión	13
Conclusión	16
Bibliografía	17
Anexos	20

Resumen:

Título: Efecto de dapaglifozina en strain longitudinal global evaluado por ecocardiografía en pacientes con diabetes tipo 2 posterior a 6 meses de tratamiento.

Material y Métodos: Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico; Se evaluó strain longitudinal global mediante ecocardiografía. Se realizó estudio comparativo con prueba T y prueba de *Wilcoxon* para la evaluación basales y a 6 meses;

Resultados: Se valoraron 22 pacientes Mujeres 81.8% (18) y 18.2%(4) hombres con una media de edad de 53 años, con diagnóstico de Diabetes tipo 2 sin enfermedad coronaria conocida en tratamiento con Dapaglifozina, con medición ecocardiográfica basal y una segunda medición a los 6 meses de tratamiento, se obtuvo el valor de strain longitudinal global basal con media de -18.4% (DE± 1.45), y posterior un periodo de 6 meses -20.1 (DE ± 2.3) obteniendo una diferencia de -1.63% (DE1.99± 7.9 p<0.001) .

Conclusiones: Se demostró una mejoría significativa en el Strain longitudinal global, a los 6 meses de tratamiento con dapaglifozina.

Palabras Clave: inhibidores de cotransportador sodio-glucosa2, Strain longitudinal global, diabetes tipo 2.

Abstract.

Title: Effect of dapaglifozin on global longitudinal strain evaluated by echocardiography in patients with type 2 diabetes after 6 months of treatment.

Material and Methods: Quasi-experimental, prospective, longitudinal, descriptive, and analytical study; Global longitudinal strain was evaluated by echocardiography. A comparative study was evaluated using T and Wilcoxon test for both: the baseline and the second measure at 6 months;

Results: 22 patients were evaluated, 81.8% (18) women and 18.2% (4) men with a mean age of 53 years, diagnosed with type 2 diabetes without known coronary artery disease, treated with Dapaglifozin, having a baseline echocardiographic measurement and a second one after 6 months of treatment, baseline global longitudinal Strain value was -18.4% (SD \pm 1.45), and after a period of 6 months, -20.1 (SD \pm 2.3) having a difference of -1.63% (SD1.99 \pm 7.9 p<0.001).

Conclusions: A significant improvement in global longitudinal Strain was demonstrated after 6 months of treatment with Dapaglifozin.

Keywords: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, global longitudinal strain, type 2 diabetes.

Introducción

La insuficiencia cardiaca es definida como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, niveles elevados de péptido natriurético relacionados a alteraciones estructurales y/o funcionales cardiacas. Se ha observado una prevalencia de esta entidad en 1% de las personas mayores de 40 años cifra la cual se incrementa con cada década de edad y se encuentra cerca del 10% en los pacientes mayores de 70 años; La guía de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda y crónica de la sociedad europea de cardiología, clasifica esta entidad en su actualización del 2021(1,2) en diferentes fenotipos de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en: Insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida (ICFEr) a pacientes con <40%, Insuficiencia cardiaca de fracción de eyección rango medio (ICFErm) de 41-49% e Insuficiencia cardiaca de fracción de eyección con fracción de eyección preservada (ICFEp) con >50%, ya que a pesar de compartir una misma sintomatología, la etiología suele ser diferente, siendo mayor la incidencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada en comparación con los pacientes con fracción de eyección reducida (3), de tal manera que representan más del 50% de los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca, además, teniendo una prevalencia aproximada de 26 millones de personas en el mundo. En un estudio realizado en 39,982 pacientes entre el 2005-2009 se observó que no existe diferencia significativa en la mortalidad en seguimiento a 5 años comparando pacientes con fracción de eyección reducida con pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (75,3 % frente a 75,7 %, respectivamente) (4); por lo que toma importancia prioritaria conocer las diversas etiologías de la ICFEp así como su prevención. Incluso en diversos estudios epidemiológicos, destaca la cantidad de hospitalizaciones en pacientes con ICFEp, los cuales se ha observado, son admitidos 1.39 veces al año posterior al diagnóstico, con una readmisión del 20% a los 30 días del alta hospitalaria y 50% al año de la misma.

Los factores de riesgo cardiovascular de importancia para insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada son hipertensión arterial, la edad avanzada >65 años, diabetes tipo 2 (esta última con una prevalencia de 20-30%), el sobrepeso y la obesidad (dado que el exceso de adiposidad reduce los niveles de péptido

natriurético y hace que los hallazgos de congestión en la exploración física sean menos apreciables) y la presencia de fibrilación auricular; (5,6).

Desde hace casi 50 años se reconoce en el estudio Framingham la importancia de la diabetes como factor de riesgo para la insuficiencia cardiaca, siendo de hasta 5 veces mayor el riesgo en comparación a pacientes sin diabetes, relacionada actualmente con alteraciones estructurales, aunque esto no es una regla, dado que la ausencia cardiopatía estructural no excluye el diagnóstico de insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada relacionada a miocardiopatía diabética (6,7). Es conocido que los niveles altos de glucosa, ejercen efectos nocivos en varios tipos de tejidos incluyendo al cardiomiocito, a través del flujo de glucosa a través de la vía de los polioles, la mayor formación de productos de la glicación avanzada, la activación de protein-quinasa C (PKC) y la producción de hexosamina (8). El incremento en el flujo de la vía de los polioles, mediada por la aldosa reductasa, con producto final de sorbitol, se ha observado en el aumento del estrés redox provocado por consumo de NADPH en la hiperglucemia, de esta manera aumentando el estrés oxidativo intracelular, se ha mostrado los efectos adversos en modelos animales en diversos tejidos, e incluso afección miocárdica (9). En cuanto a los productos finales de glicación avanzada se ha observado que modifican la matriz extracelular, activa la transformación profibrótica, por vía del factor de crecimiento beta (TGF- β), así como la producción de especies reactivas de oxígeno interrumpiendo el metabolismo del óxido nítrico, este medio inflamatorio implica incremento de niveles de mediadores de la inflamación como la IL -6, TNF alfa, así como cambios en la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares como el VCAM-1 y E-selectina, que dentro de sus acciones en el endotelio producen la migración de mastocitos, contribuyendo en los efectos profibroticos y de esta manera aumentando la tensión en reposo del cardiomiocito (10). Relacionado a esto, se ha observado que la rigidez diastólica ventricular, es un determinante en el incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, visto en pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada, en ausencia de enfermedad pericárdica o endocárdica, principalmente por cambios en la conformación de algunas proteínas estructurales como la titina, que aporta hasta un 80% de la rigidez pasiva del ventrículo izquierdo, en el que los cambios de su isoforma compatible N2Ba hacia

su forma rígida N2B por la fosforilación mediada por proteinkinasa inducida por la glucotoxicidad (11) , afectan el proceso en el cual el cardiomiocito traduce el potencial de acción en fuerza mecánica y la relajación dependiente de la vía retículo sarco/endoplasmico Ca^{2+} ATPasa (SERCA), afectando de esta manera, la función sistólica y diastólica (12). En este contexto se ha observado que insuficiencia cardiaca y diabetes tipo 2 tienen una relación estrecha, por lo que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor predisposición a desarrollar insuficiencia cardiaca y de igual manera los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor predisposición a desarrollar diabetes tipo 2 (13). Debido a que La miocardiopatía diabética, es secundaria a los cambios en el estrés metabólico, mecánico, neurohumoral e inflamatorio sobre la fibra miocárdica(14)

Los mediadores de inflamación metabólica en la falla cardiaca ya mencionados, se han constituido en una meta terapéutica en ICfEp, (15), uno de estos es mediante la inhibición de SGLT las cuales, son proteínas que se encuentran en la membrana celular que fungen como mediadores del transporte de la glucosa al interior de las células, utilizando un gradiente de concentración de Na^{+} , entre ellos la isoforma SGLT2 que se expresa principalmente en el riñón con la función de reabsorber la glucosa del filtrado glomerular, la inhibición de este mecanismo permite aumentar la excreción urinaria de glucosa y de esta manera reducir la hiperglucemia con poco riesgo a hipoglucemia o aumento de peso, que son complicaciones frecuentes en el tratamiento de la diabetes y de la misma manera, previniendo los efectos adversos de la glucotoxicidad(16). Se ha observado que los inhibidores del cotransportador 2 de Na^{+} /glucosa reducen el riesgo de hospitalización de pacientes por falla cardiaca y fracción de eyección reducida, en el estudio EMPEROR (17), donde se trato 3730 pacientes con falla cardiaca en clase funcional II –IV y fracción de eyección de más de 40%, con empaglifozina o placebo agrados a su terapia habitual, encontró que 361 pacientes, en el grupo de empaglifozina, presentaron menor muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardiaca 19.4% vs 24.7 % del grupo placebo con una p de 0.01, concluyendo que se redujo el riesgo de eventos, como muerte cardiovascular u hospitalización por falla en pacientes con falla cardiaca y fracción de eyección preservada tratados con empaglifozina. De igual manera en el estudio DECLARE–TIMI 58 donde se evaluaron durante 4.2 años a 17,160 pacientes

con riesgo de enfermedad aterosclerótica, en búsqueda de eventos cardiovasculares adversos, se observó una diferencia significativa en la muerte por causa cardiovascular así como en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca vs placebo (4.9% vs. 5.8%).

Una manera de evaluar la función ventricular izquierda y que además es útil para valorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca de fracción de eyección preservada es el Strain longitudinal global valorado por ecocardiografía (18) , Utiliza secuencias de imágenes cuantificando la distancia entre píxeles durante el ciclo cardíaco , con esto tiene la posibilidad de valorar las alteraciones en la deformidad cardíaca, se ha demostrado como un índice adecuado para la valoración de la contractilidad miocárdica y por tanto, para la evaluación de la deformación miocárdica en pacientes con diabetes tipo 2 (19). Además de que se ha observado al SLG como un predictor de efectos cardiovasculares adversos a 10 años en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2 (20).

Recientemente en un estudio realizado en España Gamaza y cols (21) con un total de 52 pacientes,30 tratados con SGLT2 (67% empagliflozina, 17% dapagliflozina,10% canagliflozina, 7% ertugliflozina) se valoro la relación entre la masa ventricular izquierda indexada y el Strain longitudinal global, encontrando mejoría en ambos valores en un seguimiento de 6 meses, lo que podría explicar algunos de los beneficios clínicos encontrados en los diferentes estudios(22).

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental; ambispectivo, longitudinal y comparativo; en donde se determinó el efecto de Dapaglifozina sobre el Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo evaluado mediante ecocardiografía en pacientes con diabetes tipo 2, con una medición basal y a seis meses de tratamiento. Se incluyeron 44 pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2 sin enfermedad arterial coronaria conocida; que ameritaron la adición de Dapaglifozina a su control metabólico, de marzo de 2021 a mayo de 2022. El estudio se realizó con previa autorización de los comités de investigación y ética del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Se utilizó la fórmula de tamaño de muestra para comparación de dos medias repetidas (pareadas) en un solo grupo utilizando un intervalo de confianza de 95%, agregando 20% de pérdidas, se obtuvo una “n” de 44 pacientes, con una recolección final de 36 pacientes.

Se realizó un muestreo consecutivo de los pacientes que acudieron a consulta externa de Endocrinología, que cumplieron con los siguientes criterios de selección: Hombre o mujer de ≥ 18 años con diagnóstico diabetes tipo 2, que se encontraran en tratamiento en la clínica de diabetes del CMN la Raza en tratamiento con dapaglifozina, que se les haya realizado un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Dapaglifozina, hasta 3 meses previos y que se puedan reanalizar las imágenes para realizar la medición de strain longitudinal global y pacientes con las mismas características que fueran a iniciar tratamiento dapaglifozina, con previa firma de consentimiento informado con un seguimiento de 6 meses.

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100% de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas, se realizó un análisis de medidas de tendencia central (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil), la distribución fue evaluada a partir de la prueba Shaphiro-Wilk, determinando una distribución no paramétrica a partir de un valor $p < 0.05$. Se realizaron pruebas T pareada para comparación de medias para las evaluaciones

basales y a los 3 meses de peso e índice de masa corporal; para las mediciones basales y a los 6 meses en la geometría ventricular se utilizó prueba de McNemar; para las mediciones basales y a los 6 meses de Strain longitudinal global, volumen latido y fracción de eyección de ventrículo izquierdo se utilizó prueba de Wilcoxon, por la distribución de la población no paramétrica. De igual manera un análisis estadístico, descriptivo para variables demográficas, media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, moda, rangos intercuartiles para variables con distribución no normal, proporciones para variables categóricas. Se definió significancia estadística a partir de un valor $p < 0.05$ para todas las pruebas. La evaluación de strain longitudinal global valorada por ecocardiografía, fue realizada por el mismo cardiólogo ecocardiografista y el mismo equipo para disminuir la variabilidad de los resultados

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

Resultados

Se evaluaron 22 pacientes que utilizaron Dapaglifozina 81.4% (n=18) de sexo femenino y 18.2% (n=4) de sexo masculino los detalles de las características demográficas se encuentran en la Tabla 1. La evaluación de peso basal de la población presentó una media de 77.9 (DE \pm 12.5 y un peso posterior a los 6 meses de 72.95 (DE \pm 7.9) con una pérdida de -3.46 kg (DE \pm 5.15 p 0.003) , el índice de masa corporal (IMC) presento una media basal de 31.31(DE \pm 4.4) y a los 6 meses de 29.9 (DE \pm 3.71) con un cambio de -1.4(\pm 2.1 p 0.004) resultados que se encuentran expresados en la Tabla 2 y se expresa en la figura 1.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos expresados en la Tabla 3, se valoró el volumen latido presento una medición basal de 60.9 ml (DE \pm 11) y una medición a los 6 meses de 64.5 ml (\pm 7.9) con un incremento de 3.6 ml (DE \pm 13.5 p 0.153) expresado en la figura 2; el índice de masa del ventrículo izquierdo, con medición inicial de 84.89 gr (DE \pm 10.5) y a los 6 meses de 85.22gr (DE \pm 10.5 p 0.871), con cambio expresado en la Figura 3. La fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FE) con una media basal de 63% (DE \pm 6.8) presentó una medición posterior a los 6 meses de tratamiento de 66% (DE \pm 6.9) con una mejoría del 3.04% (DE \pm 7.9 p<0.001) mostrado en la figura 4. Se valoró para la variable objetivo del estudio, el Strain longitudinal global con un valor basal de -18.4% (DE \pm 1.45), mientras que la evaluación a los 6 meses se observó una media de -20.1 (DE \pm 2.3) con una diferencia de -1.63% (DE1.99 \pm 7.9 p<0.001) diferencia que se observa en la figura 5. Así mismo se valoró el cambio en la geometría ventricular del ventrículo izquierdo siendo del total de pacientes valorados (n=22) el 81.8% (18) presentaron inicialmente remodelado concéntrico y 18.2% (4) con un cambio posterior a 6 meses de remodelado concéntrico a geometría normal de 36.3% (p 0.008) el cual se muestra en la figura 6.

Discusión

La diabetes tipo 2 se conoce ampliamente como un factor de riesgo cardiovascular importante para insuficiencia cardíaca, la cual es una causa de mortalidad importante, con alta prevalencia en la población general (23). Estudios recientes han puesto en la mira a los efectos secundarios de la glucotoxicidad como causa de alteraciones que pueden conllevar a un incremento en el riesgo cardiovascular, debido a alteraciones en la contractilidad y relajación miocárdica causados por estrés oxidativo así como otras vías metabólicas como la de los polioles, provocando cambios en las fibras musculares miocárdicas de manera estructural, causando remodelamiento cardíaco con consecuente disfunción diastólica y sistólica, por lo tanto incrementando el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca, no solo por el riesgo aterosclerótico alto como se llegó a pensar hace algunas décadas(24). Por tanto en los últimos años se ha buscado la manera de prevenir y tratar a la diabetes tipo 2 mediante detección temprana, así como el control adecuado los niveles de glucosa sérica, uno de los tratamiento de última generación utilizado en el manejo de la diabetes son los fármacos conocidos como inhibidores de SGLT2, los cuales no solo han demostrado en distintos estudios la mejoría en el control de diabetes tipo 2, sino que se han realizado estudios en los cuales se ha demostrado su efecto en la mejoría de la función miocárdica como son el estudio DAPA HF en donde se valoraron pacientes con fracción de eyección reducida, en donde presento disminución de riesgo de eventos cardiovasculares adversos así como disminución en el empeoramiento en la sintomatología de insuficiencia cardíaca (25) , o como recientemente ha publicado Nassif y cols, (26) , quienes realizaron un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en tratamiento con dapaglifozina y valoraron el cambio en criterio principal de valoración del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CS) durante un seguimiento de 12 semanas con una mejoría significativa así como mejoría en el resultado de la prueba de caminata de 6 minutos. Dentro de los efectos que se han observado en pacientes tratados con dapaglifozina se encuentra la disminución de la precarga, disminución de la tensión de la pared miocárdica, disminución de la arritmogenesis por lo que disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca y la sintomatología implicada en la misma, con lo que se ha disminuido la

tasa de hospitalizaciones de pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, especialmente con dapaglifozina. (27). Por lo anterior, tomando en cuenta la fisiopatología involucrada en la miocardiopatía diabética y los efectos benéficos de los iSGLT2 sobre esta patología se puedan utilizar métodos de valoración ecocardiográficos para observar estos efectos, uno de esos métodos es el strain longitudinal global, que permite de una forma objetiva valorar la función contráctil del corazón de forma relativamente sencilla y semiautomatizada, ha demostrado ser una herramienta adecuada en la valoración de la función cardíaca en los pacientes diabéticos con alteraciones subclínicas secundarias a miocardiopatía diabética. (28) Por esto mismo se decidió realzar el presente estudio en el cual se realizó la medición basal de este parámetro, así como el volumen latido y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo los cuales están relacionados de manera directa con el strain longitudinal global. (29)

En un estudio reciente realizado por Tanaka y cols.(30) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de fracción de eyección preservada con diabetes tipo 2 se valoró el cambio en valores ecocardiográficos como el strain longitudinal global en donde obtuvieron en mediciones realizadas de manera inicial $15.5 \pm 3.5\%$ con una medición a los 6 meses con tratamiento de 5mg/día de dapaglifozina, de $16.9 \pm 4.1\%$ con un cambio de -1.4% ($p < 0.01$), en nuestro estudio donde se valoraron pacientes con diabetes tipo 2, sin diagnóstico de insuficiencia cardíaca y sin enfermedad coronaria conocida una medición basal de -18.4 ± 1.45 con una medición a los 6 meses de tratamiento de -20.1 ± 2.3 lo que representó un cambio de 1.63 ± 1.99 (< 0.001 IC 95%), a pesar de que se traten de poblaciones diferentes es posible que los resultados similares estén asociados al uso de dapaglifozina como variable en común, lo cual podría estar asociado a los efectos benéficos de dicho fármaco sobre el miocardio de los pacientes con diabetes tipo 2.

En otros estudios como el realizado por Soga y cols. en 2018 (31) donde inicialmente se valoró el impacto de la dapaglifozina en la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca estable en tratamiento durante 6 meses al igual que en el presente estudio, se valoraron otros parámetros como puntos secundarios entre los que destaca la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y volumen latido en donde se obtuvieron mediciones de masa indexada de

ventrículo izquierdo de 75.0 (61.7–92.0) y a los 67.0 (55.0–81.9) < 0.001 , en comparación de nuestro estudio donde no se encontró diferencia significativa con valores de 84.89 ± 10.5 gr y 85.22 ± 10.50 gr ($p 0.871$) respectivamente, pudiéndose esto ser secundario a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, sin embargo se obtuvo diferencia significativa en cuanto al cambio de remodelado concéntrico a geometría normal con una diferencia del 36% de los participantes ($p 0.008$), en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en el mismo estudio comparativo se encontró una medición basal de 62.3% con la medición a los 6 meses de tratamiento de 63.6% ($p 0.011$) mientras que en los pacientes valorados en nuestro estudio presento un cambio de 63 ± 6.8 % a 66 ± 6.9 % lo que represento un incremento de 3.04 ± 3.5 (<0.001), es posible que tratarse de una medición estrechamente relacionada con los valores de strain longitudinal global, sea esperado un incremento proporcional en ambas mediciones. Por lo anterior es posible observar que hay una mejoría en algunos de los parámetros ecocardiográficos frecuentemente utilizados para evaluar la función del ventrículo izquierdo, tratados con Dapaglifozina en pacientes con diabetes tipo 2, observando que hay mejoría tanto en este estudio como en los previamente citados, teniendo en cuenta que las similitudes entre los estudios fue que se trató de pacientes con diabetes tipo 2 aun con la diferencia del diagnóstico de insuficiencia cardiaca, se obtuvieron resultados con similares e incluso en algunos parámetros con mayor significancia estadística, por lo que es posible que se pueda tomar al strain longitudinal global, como una herramienta útil en la evaluación de los pacientes con miocardiopatía diabética aun en etapas subclínicas.

Conclusión

Nuestro estudio demostró que la Dapagliflozina, que es un medicamento usualmente se utilizado en tratamiento de diabetes tipo 2, en un lapso de tiempo de 6 meses presento mejoría estadísticamente significativa en valores de Strain longitudinal global hasta en un -1.63% así como de fracción de eyección de ventrículo izquierdo, el cual fue objetivo principal, además de mejoría en la geometría ventricular izquierda, lamentablemente no se consiguió la N esperada para el estudio lo que puede que el tamaño de la muestra haya afectado los resultados obtenidos, sin embargo los resultados obtenidos abren la puerta para futuros estudios que en un seguimiento a mayor plazo muestren al Strain longitudinal global como una herramienta adecuada para medir los cambios en sus valores en pacientes susceptibles de miocardiopatía diabética en etapas subclínicas. Derivado de nuestros resultados sugerimos la necesidad de utilizar un medicamento como lo inhibidores de SGLT2, como parte de la terapia integral del paciente con diabetes, así como disminución de IMC en pacientes con sobrepeso y obesidad como factores contribuyentes a la miocardiopatía diabética y por tanto de manera preventiva a la insuficiencia cardíaca.

Bibliografía

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 2004;57(2):163–70.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* [Internet]. 2017;03(01):7. Available from: <https://www.cfrjournal.com/articles/global-public-health-burden-heart-failure>
4. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction 5-Year Outcomes. 2017.
5. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 14, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 591–602.
6. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Perspective. Vol. 124, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1598–617.
7. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 11, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 507–15.
8. Battault S, Renguet E, van Steenberghe A, Horman S, Beauloye C, Bertrand L. Myocardial glucotoxicity: Mechanisms and potential therapeutic targets. Vol. 113, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 736–48.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Vol. 107, *Circulation Research*. 2010. p. 1058–70.
10. D’Amaro D, Migliaro S, Borovac JA, Restivo A, Vergallo R, Galli M, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Vol. 10, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
11. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: An update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53(7):1–16.
12. Peana D, Domeier TL. Cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis as a therapeutic target in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Vol. 33, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 17–26.
13. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac Failure Review* [Internet]. 2017;03(01):52. Available from: <https://www.cfrjournal.com/articleindex/cfr.2016:20:2>
14. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. p. 585–607.

15. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 117, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2021. p. 423–34.
16. Battault S, Renguet E, van Steenberghe A, Horman S, Beauloye C, Bertrand L. Myocardial glucotoxicity: Mechanisms and potential therapeutic targets. Vol. 113, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 736–48.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
18. Ashish K, Faisaluddin M, Bandyopadhyay D, Hajra A, Herzog E. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure subjects: A recent prototype. Vol. 22, *IJC Heart and Vasculature*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 48–9.
19. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egado J, Lorenzo. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. Vol. 16, *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central Ltd.; 2017.
20. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015 Jul 1;101(13):1061–6.
21. Gamaza-Chulian S, Díaz-Retamino E, Castillo MJ, de Salud C, Bajo B, de Barrameda S, et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Left Ventricular Remodelling and Longitudinal Strain: A Prospective Observational Study. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-582026/v1>
22. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Jan 7;19(1).
23. Urrutia de Diego A, Santesmases Ejarque J, Lupón Rosés J. ABC de la insuficiencia cardiaca. *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia*. 2011 Apr;42–9.
24. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. Vol. 15, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2009. p. 4137–42.
25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
26. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*. 2021 Nov 1;27(11):1954–60.
27. Miller E, Shubrook JH. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Vol. 7, *Osteopathic Family Physician*. American College of Osteopathic Family Physicians; 2015. p. 10–30.
28. Liao L, Shi B, Ding Z, Chen L, Dong F, Li J, et al. Echocardiographic study of myocardial work in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022 Dec 1;22(1).

29. Patel J, Rikhi R, Hussain M, Ayoub C, Klein A, Collier P, et al. Global longitudinal strain is a better metric than left ventricular ejection fraction: Lessons learned from cancer therapeutic-related cardiac dysfunction. Vol. 35, *Current Opinion in Cardiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 170–7.
30. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Jan 7;19(1).
31. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure UMIN000019789 UMIN. *Cardiovascular Diabetology*. 2018 Oct 8;17(1).

Anexos

Hoja de recolección de datos

Nombre				
NSS				
Tratamiento con Dapaglifozina	Si		No	
Fecha de medición				
Edad				
Sexo				
HAS	Si		No	
Otras Enfermedades sistémicas	Si		No	Cual:
	Inicio		6 Meses	
Peso				
Talla				
DD				
Siv				
PP				
DS				
FEVI				
Masa				
VL				
FC				
ITV TSVI				
Diámetro TSVI				
Strain longitudinal global				

Tabla 1. Características demográficas de pacientes diabéticos estudiados el inicio de tratamiento con Dapaglifozina

Nota: Se expresan resultados de media y desviación estándar, IMC: Índice de Masa Corporal. Se

		Mujeres	Hombres	P *
N=22		18 (81.8%)	4 (18.2%)	
Edad en años Media±DE	53 (± 11.42)	54.11(± 11.6)	48.25 (± 10.6)	0.384
Hipertensión arterial sistémica	59.1% (13)	55.6% (10)	75% (3)	0.523

compararon resultados por sexo de sujetos. *Prueba T.

Tabla 2. Comparativa de peso e IMC en pacientes tratados con dapaglifozina con medición inicial y posterior a 6 meses de tratamiento

	Inicial	6 meses	Mujeres inicial	Mujeres 6 meses	Hombres inicial	Hombres 6 meses	P
Peso Media±DE	77.39 (± 12.5)	72.95(±11.4)	74.9 (± 13.7)	71.78(± 12.3)	82.8 (± 7.9)	78.25(±3.3)	0.005*
IMC (Kg/m ²)	31.33 (± 4.4)	29.9(± 3.7)	31.53 (± 4.8)	30.18(±4)	30.3(± 2.5)	28.65(±0.46)	0.004*
Peso normal	9.1% (2)	9.1% (2)	11.1% (2)	11.1% (2)	50% (2)	-	0.096 ¥
Sobrepeso	40.9% (9)	54.5% (12)	38.9% (7)	44.4% (8)	50% (2)	100% (4)	
Obesidad grado	31.8% (7)	22.7% (5)	27.8% (5)	27.8% (5)	-	-	
Obesidad grado II	13.6% (3)	13.6% (3)	16.7% (3)	16.7% (3)	-	-	
Obesidad grado III	4.5% (1)	-	5.6% (1)	-	-	-	

Nota : IMC (índice de masa corporal; * prueba de T, ¥ Prueba de Wilcoxon

Tabla 3. Comparativa de variables medidas por ecocardiografía de pacientes diabéticos estudiados al inicio y posterior a 6 meses con tratamiento Dapaglifozina

	Inicial	6 meses	Δ	P *
FE (%) Media \pm DE	63 \pm 6.8	66 \pm 6.9	3.04 \pm 3.5	<0.001
VL (ml) Media \pm DE	60.9 \pm 17.5	64.5 \pm 11	3.6 \pm 13.5	0.153
Masa VI Media \pm DE	84.89 \pm 10.5	85.22 \pm 10.5	0.33 \pm 10.44	0.871
SLG Media \pm DE	-18.4 \pm 1.45	-20.1 \pm 2.3	1.63 \pm 1.99	<0.001
Geometría VI				
Normal	18.2%(4)	54.5% (12)	+36.3%	0.008 \yen
Remodelado concéntrico	81.8%(18)	45.5%(10)	-36.3%	0.008 \yen

Nota: Se expresan resultados de media y desviación estándar, FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VL: volumen latido del ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global. *Se compararon resultados por diferencia de medias mediante *Prueba T y Prueba de McNemar \yen .

Figura 1. Boxplot con distribución de medias de IMC basal y a los 6 meses de tratamiento. *Prueba T.

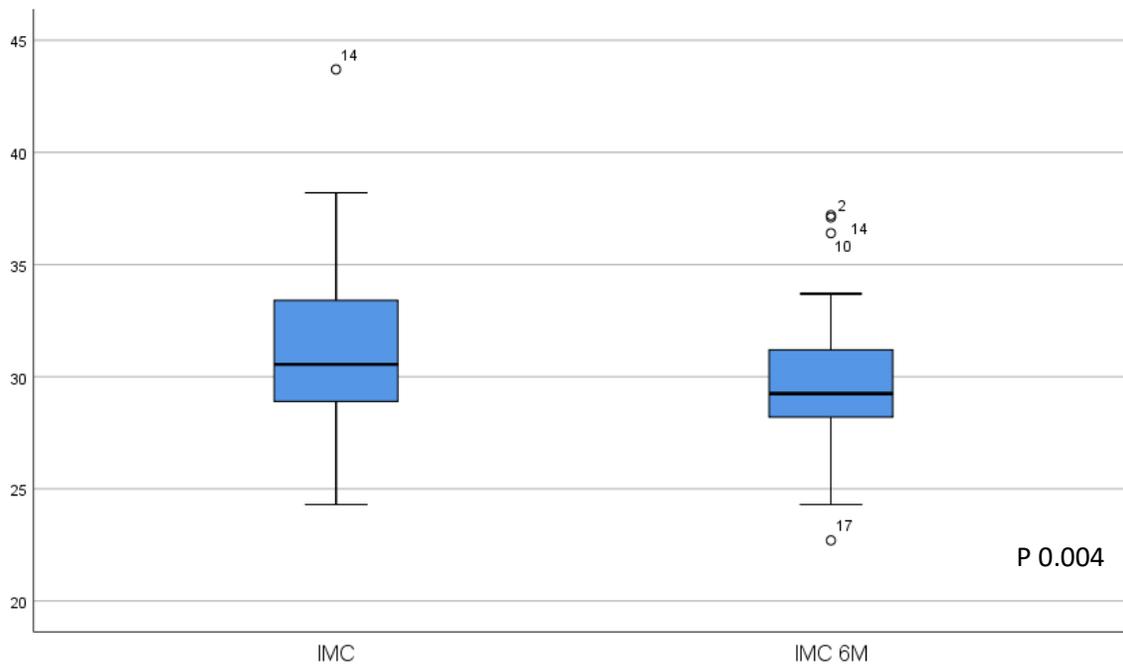


Figura 2. Boxplot con distribución de volumen latido basal y a los 6 meses de tratamiento. *Prueba T.

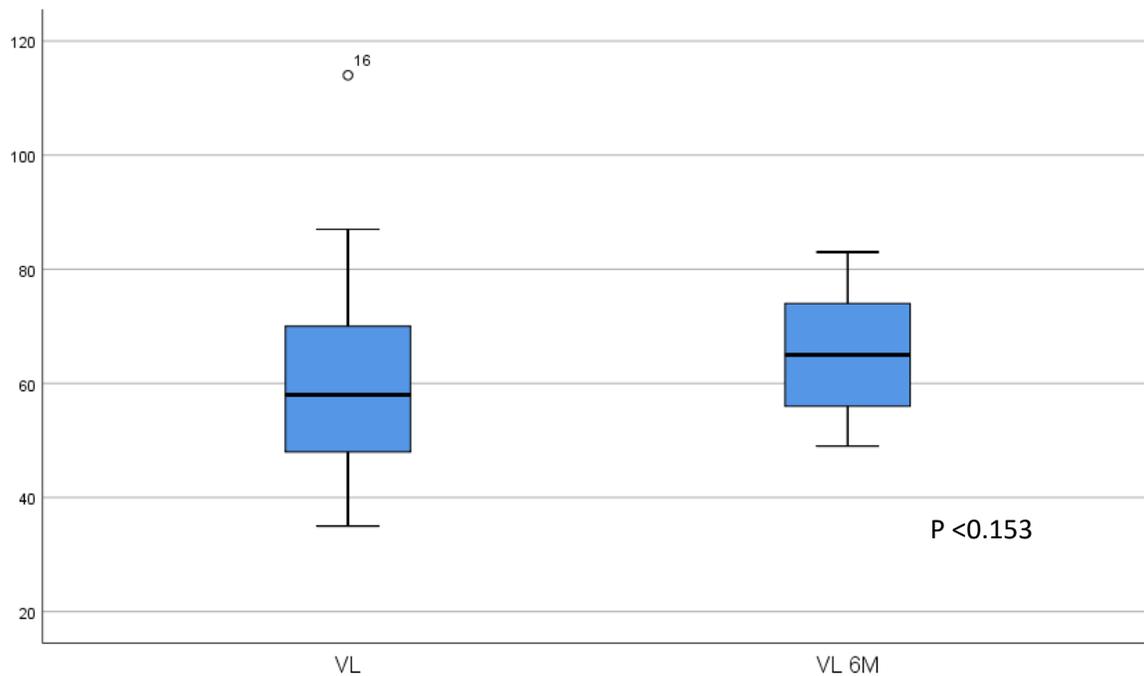


Figura 3. Boxplot con distribución de índice de masa del ventrículo izquierdo basal y a los 6 meses de tratamiento. *Prueba T

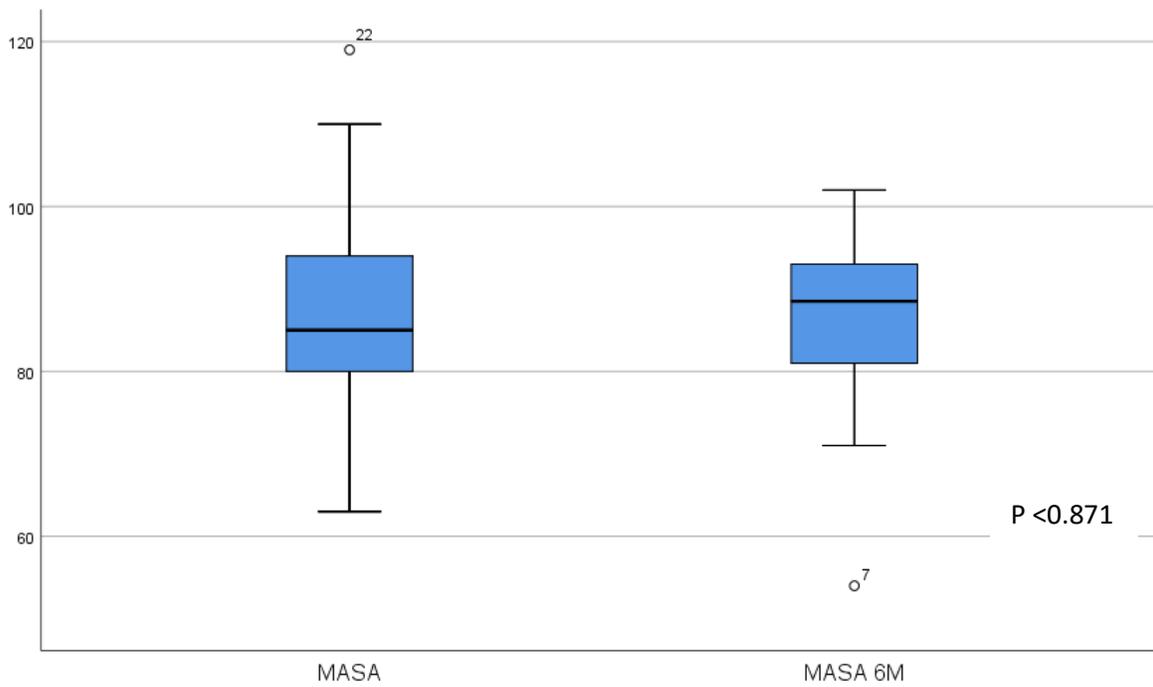


Figura 4. Boxplot con distribución de Fracción de eyección basal y a los 6 meses de tratamiento. *Prueba T

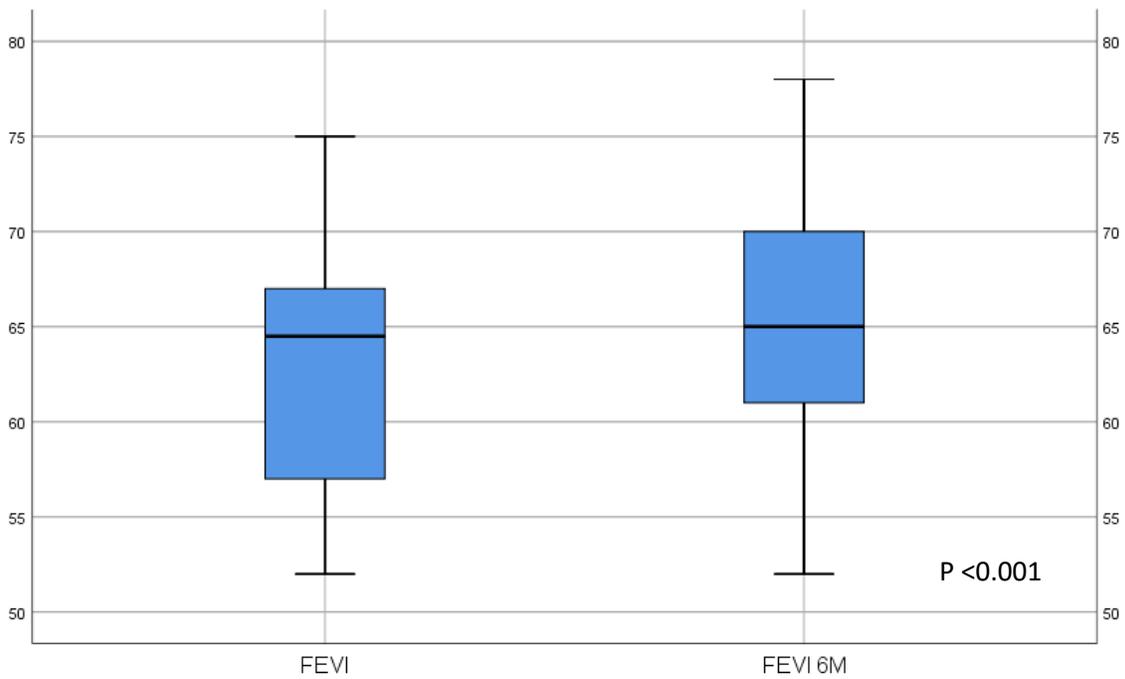


Figura 5. Boxplot con distribución de strain longitudinal global basal y a los 6 meses de tratamiento. *Prueba T

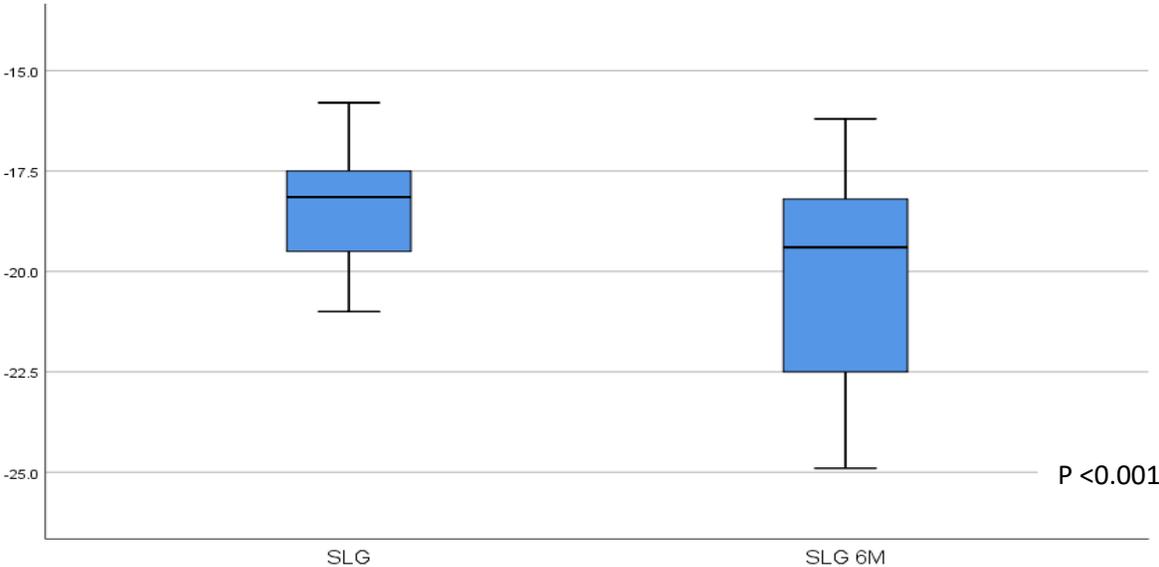


Figura 6. Gráfico de barras con distribución por genero de geometría ventricular izquierda basal y a los 6 meses de tratamiento. * Prueba de McNemar

