



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: ENDOCRINOLOGÍA**

Título: “Efectividad de dapaglifozina/metformina en comparación con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en pacientes con obesidad grado III”

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
ALDO FERREIRA HERMOSILLO**

**TUTOR PRINCIPAL
DR. MOISÉS MERCADO ATRI
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**DRA. HAYDEÉ ROSAS VARGAS
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**DRA. MARTHA GUEVARA CRUZ
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DEL 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.

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinología).

Acrp30: Adipocyte Complement Related Protein (Proteína relacionada con el complemento del adipocito)

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)

AGNEs: Ácidos grasos no esterificados

c-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad

c-LDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad

CANVAS: CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (Estudio de valoración cardiovascular de canagliflozina)

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CRP: C-Reactive Protein (Proteína C reactiva)

CSIF: Cytokine Synthesis Inhibitory Factor (Factor inhibidor de la síntesis de citocinas)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios de terminología común para los eventos adversos)

DECLARE: Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (Efecto de la dapagliflozina en los eventos cardiovasculares)

DIO: Diet induced obesity (obesidad inducida por la dieta)

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DXA: Dual-energy X-Ray Absorptiometry (Absorciometría con rayos X de doble energía)

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

EMPAREG-OUTCOME: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 diabetes (Empagliflozina, resultados cardiovasculares y mortalidad en diabetes tipo 2)

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos)

GABA: Gamma-aminobutyric acid (ácido gamma aminobutírico)

GLP-1: Glucagon-like peptide type 1 (péptido similar a glucagón tipo 1)

GLUT: Glucose transporter (transportador de glucosa)

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HE CMN SXXI: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

HOMA-IR: Homeostatic Model of Assessment of Insulin Resistance (modelo homeostático de valoración de la resistencia a la insulina)

hs-CRP: high-sensitivity C Reactive Protein (Proteína c reactiva altamente sensible)

IC95%: Intervalos de confianza al 95%

IL-10: Interleucina-10

IL-1B: Interleucina-1B

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

IRS-1: Insulin Receptor Sustrate type 1 (Sustrato del receptor de la insulina tipo 1)

iSGLT2: inhibitor of Sodium/GLucose Transporter Type 2 (inhibidor del co-transportador de sodio glucosa tipo 2)
MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1 (proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1)
NOM: Norma Oficial Mexicana
NPH: Neutral Protamine Hagedorn
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odd Ratio (razón de momios)
PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1 (inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1)
POMC: Proopiomelanocortina
RELMs: resistin-like molecules (moléculas similares a resistina)
RIC: rangos intercuartílicos
SC: Superficie corporal
TFG: Tasa de filtración glomerular
TNF α : Tumor necrosis factor α (Factor de necrosis tumoral α)
UFC: Unidades Formadoras de Colonias
UMAЕ: Unidad Médica de Alta Especialidad
VEGF-1: Vascular endothelial growth factor 1 (factor de crecimiento del endotelio vascular tipo 1)
WC: waist circumference (circunferencia de cintura)

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	5
2	Marco teórico	7
	Definición y clasificación de obesidad	7
	Epidemiología de la obesidad	
	La Clínica de Obesidad del CMN SXXI	8
	Prevalencia de comorbilidades en la Clínica de Obesidad	
	Tratamiento farmacológico de la obesidad	10
	Inhibidores de SGLT2	13
	iSGLT2: Dapagliflozina	13
	Dapagliflozina en DM2	
	Dapagliflozina en prediabetes	
	Dapagliflozina y función de células α y β	
	Dapagliflozina y presión arterial	
	Dapagliflozina y dislipidemia	
	Disminución de peso asociada a metformina	
	Disminución de peso asociada a dapagliflozina	
	Dapagliflozina y marcadores inflamatorios	
	Seguridad de dapagliflozina	21
	Cetoacidosis diabética en pacientes con uso de iSGLT2	
3	Justificación	24
4	Planteamiento del problema	24
5	Pregunta de investigación	25
6	Hipótesis	25
7	Objetivos	25
8	Pacientes, material y métodos	26
9	Plan de trabajo	27
10	Criterios de selección	30
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	31
12	Definición de variables	33
13	Aspectos éticos	36
14	Recursos, financiamiento y factibilidad	37
15	Aspectos de bioseguridad	38
16	Resultados	40
17	Discusión	52
18	Conclusiones	58
19	Publicaciones	58
20	Referencias	59
21	Anexos	69

RESUMEN

Marco teórico: La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las personas con obesidad grado III como aquellas con índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 kg/m². México tiene una de las prevalencias más altas de obesidad, reportándose en 36% en personas mayores de 20 años, de acuerdo con información recabada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 (ENSANUT). Según esta encuesta, la prevalencia de obesidad grado III en hombres es de 2.4% y en mujeres es de 4.9%.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), tiene una de las coberturas de salud más amplias del país y la prevalencia de obesidad en sus derechohabientes es de 74.4%. Desde el año 2008 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se organizó un equipo multidisciplinario enfocado al manejo de la obesidad y sus comorbilidades. La Clínica de Obesidad atiende a una población de 450 pacientes, de los cuales 200 han sido sometidos a cirugía bariátrica y 250 se encuentran en preparación para dicho procedimiento. Estos pacientes tienen una edad de 45.3 ± 10.1 años, 46% tienen prediabetes (glucosa en ayuno alterada en más de una ocasión o glucosas mayor a 200 mg/dl posterior a una carga de 75 g de glucosa) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 66% tienen hipertensión arterial y 33% tienen dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia o ambas). El manejo de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en esta unidad se realiza mediante tratamiento dietético supervisado por el servicio de Nutrición, con el uso de metformina a dosis de 1.7 g/día y/o insulina basal a dosis de 0.5 a 1 U/kg de peso del paciente y más recientemente se han introducido nuevos medicamentos como los inhibidores del cotransportador de glucosa y sodio tipo 2 (iSGLT2), específicamente dapagliflozina. La dapagliflozina ha demostrado un efecto sostenido en la reducción de la hemoglobina glicosilada y se ha calculado que su uso induce un déficit calórico de 80 a 340 kcal/día, generando una pérdida de 2 a 3 kg de peso y en combinación con metformina, induce una pérdida de hasta 5.07 kg. Sin embargo, los estudios de este medicamento sobre la disminución de peso, control metabólico y marcadores inflamatorios, solo se han realizado en pacientes con obesidad grado I y II.

Objetivos primarios: Determinar si el tratamiento combinado con dapagliflozina y metformina es más eficaz que la monoterapia con metformina para la reducción de peso en pacientes con prediabetes o diabetes y obesidad grado III. **Objetivos exploratorios:** Evaluar la eficacia del tratamiento combinado para la reducción del perímetro de cintura, triacilglicérols, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias (disminución de resistina e interleucina 6 e incremento de adiponectina e interleucina 10) y compararla con la monoterapia con metformina. **Objetivos secundarios:** Evaluar el efecto del tratamiento combinado en comparación con la monoterapia con metformina, en las concentraciones séricas de insulina y sobre el apetito utilizando una escala visual análoga (EVA).

Pacientes, materiales y métodos: Se realizó un muestreo por conveniencia de los pacientes con diagnóstico de DM2 o prediabetes que acudieron a la Clínica de Obesidad del Servicio de Endocrinología del CMN SXXI de julio del 2018 a julio del 2020, mayores de 18 años y hasta 60 años, de ambos sexos. Se excluyó a aquellos pacientes que requerían tratamiento con insulina de manera inicial a consideración de los investigadores responsables, que tuvieran comorbilidades que impidieran su ingreso o que no desearan participar. Previa firma de consentimiento informado se aleatorizó a los pacientes mediante un programa de cómputo a un grupo con tratamiento con metformina (1.7 g/día) o con metformina (1.7 g/día) y dapagliflozina (10 mg). Todos los pacientes recibieron tratamiento dietético y seguimiento por el Servicio de Nutrición durante el estudio. Se registraron las variables antropométricas y bioquímicas al inicio del estudio y a los 3, 6, 9 y 12 meses o

antes del procedimiento quirúrgico y los marcadores inflamatorios inicialmente y a los 12 meses (o antes del procedimiento quirúrgico). La adherencia al tratamiento se evaluó mediante la escala de Morisky-Green de 4 puntos y el apetito/saciedad se evaluó utilizando una EVA de 6 preguntas. Se registraron los eventos adversos desde el inicio del tratamiento y durante todo el estudio y se clasificaron de acuerdo con las listas CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* versión 4.03).

Resultados: Se incluyó a 81 pacientes, 40 en el grupo de dapagliflozina/metformina y 40 en el grupo de metformina. El 60% tenía prediabetes y 32% diabetes, 64% fueron mujeres, con edad de 43 ± 8 años, peso de 125.9 ± 23.8 kg, IMC de 47.3 ± 6.02 kg/m² y perímetro de cintura de 131 ± 14 cm. En el grupo de dapagliflozina/metformina el peso disminuyó de un inicial de 123.7 ± 21.6 kg a 120.7 ± 21.1 kg en el primer mes, 118.3 ± 20.5 kg en el tercer mes, 116.1 ± 17.8 kg en el sexto mes, 117 ± 18.4 kg en el noveno mes y 118.6 ± 18.5 kg en el mes 12 ($p < 0.05$ para cada periodo). En el grupo de metformina, el peso disminuyó de un inicial de 128.1 ± 24.9 kg a 126.2 ± 22.2 kg en el primer mes, 122.7 ± 19.8 kg en el tercer mes, 122.3 ± 22.6 kg en el sexto mes, 120.1 ± 22.6 kg en el noveno mes y 115 ± 20.2 kg en el mes 12 ($p < 0.05$ para cada periodo). No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en ninguno de los meses estudiados. El IMC disminuyó de forma significativa a lo largo del tiempo para ambos grupos al igual que el perímetro de cintura, pero no se observaron diferencias entre grupos de tratamiento. Al comparar contra el parámetro inicial, la HbA1c disminuyó significativamente a los 6 y 9 meses en el grupo de dapagliflozina/metformina (6.4 ± 1.3 , 6.0 ± 0.7 y 6.0 ± 0.9 , respectivamente) y a los 3 y 12 meses en el grupo con metformina ($6.1 \pm 0.4\%$, $5.9 \pm 0.4 \pm$ y $5.8 \pm 0.4\%$, respectivamente); mientras que el c-HDL aumentó en el grupo con metformina a los 6 meses (38 ± 9 mg/dl a 42 ± 10 mg/dl). No se observaron diferencias en otros parámetros a lo largo del tiempo ni entre grupos, más que en la presión arterial sistólica a los 3 meses (diferencia de medias de 8.28 mmHg [$0.73 - 15.8$ mmHg], $p = 0.025$). No se observaron diferencias en las concentraciones de IL-6, IL-10, TNF- α , adiponectina o resistina. El uso de dapagliflozina aumentó el riesgo de infecciones genitourinarias, con un RR de 6.64 ($1.73 - 25.4$).

Conclusión: El uso de dapagliflozina/metformina en pacientes con diabetes o prediabetes y obesidad grado III no es superior al tratamiento con metformina para la disminución de peso, perímetro de cintura, triacilgliceroles o presión arterial diastólica, pero tiene un efecto mayor para la disminución de la presión arterial sistólica a los 3 meses de su uso. No se observaron diferencias en el perfil inflamatorio en los grupos estudiados.

Efectividad de dapaglifozina/metformina en comparación con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en pacientes con obesidad grado III

MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación de obesidad.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad es una enfermedad caracterizada por el cúmulo anormal o excesivo de tejido adiposo que puede afectar la salud del individuo. Recientemente, las guías de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la han definido como una enfermedad sistémica, crónica y multicausal que involucra a todos los grupos de edad, de distintas etnias y todas las clases sociales (1).

La obesidad se clasifica según el índice de masa corporal (IMC) en grado I con IMC de 30 a 34.9 kg/m², obesidad grado II con IMC de 35 a 39.9 kg/m² y obesidad severa o grado III con IMC mayor a 40 kg/m² (2).

Epidemiología de la obesidad

México tiene una de las prevalencias más altas de obesidad y sobrepeso a nivel mundial. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 (ENSANUT 2020), 38.1% de los mexicanos mayores de 20 años padece sobrepeso y 36% obesidad, con una prevalencia de 31.5% en hombres y 40.2% en mujeres. Esta encuesta reportó que la mayor prevalencia de obesidad se encuentra en los hombres de 30 a 39 años (39.1%) y en las mujeres de 50 a 59 años (50.1%), en las localidades urbanas (36.5%) y en las regiones Pacífico-Norte (43.9%) y Península (41.5%). Además, se reportó que la prevalencia de obesidad grado III en hombres es de 2.4% y en mujeres de 4.9%. En dicha encuesta no se reportó la prevalencia de grados de obesidad mayores a III (3).

La obesidad severa se relaciona con más de 2.8 millones de muertes por año en el mundo. Se estima que las personas con obesidad mueren 8 a 10 años antes que las de peso normal y que cada 15 kg por arriba del peso ideal aumentan el riesgo de muerte temprana en 30%(4). Además, se ha encontrado que la mortalidad por causa cardiovascular es 50% mayor en pacientes con obesidad y 90% mayor en pacientes con obesidad extrema, en comparación con las personas con peso acorde a su estatura (5). De hecho, en Estados Unidos se estima que la obesidad es responsable de aproximadamente 300,000 muertes por año (6). En México no existen estadísticas que nos indiquen el número de muertes por año atribuidas a la obesidad; sin embargo, según el Instituto Nacional de Geografía e

Informática (INEGI), en 2021 se produjeron 226,703 muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales 177,263 muertes fueron por infarto del miocardio; 142,546 muertes relacionadas a Diabetes Mellitus y 37,453 muertes por enfermedad vascular cerebral. Estas enfermedades tienen como principal factor de riesgo el desarrollo de obesidad (7).

La Clínica de Obesidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), tiene una de las coberturas de salud más amplias del país. De acuerdo con la ENSANUT 2012 (8), 75% de sus derechohabientes tienen obesidad y se estima que solo el 50% ha recibido atención médica enfocada al control de peso (por ejemplo: dieta o recomendaciones de actividad física). Tomando en cuenta la epidemia de la obesidad y con base en la necesidad de disminuir la prevalencia de las comorbilidades y la alta tasa de mortalidad asociadas a dicha enfermedad, desde el año 2008 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se organizó un equipo multidisciplinario integrado por los servicios de Endocrinología, Nutrición Clínica, Cirugía Bariátrica, Psiquiatría, Neumología, Medicina Interna y Cirugía Plástica, bajo el nombre de “Clínica de Obesidad”.

Los requisitos para el ingreso a la clínica son tener un IMC mayor a 35 kg/m² y alguna comorbilidad mayor (diabetes, hipertensión, dislipidemia o síndrome de apnea del sueño) u obesidad grado III. Los pacientes son inicialmente valorados por licenciadas en nutrición clínica autorizadas para la determinación de variables antropométricas, quienes realizan ajuste de la dieta dependiendo del peso y consumo de calorías iniciales y realizan valoraciones mensuales de los pacientes registrando peso, perímetro de cintura, perímetro de cadera, porcentaje de apego dietético y cantidad de ejercicio físico realizado por semana por el paciente (determinado en minutos por semana). Al mismo tiempo, los médicos endocrinólogos realizan valoración clínica y pruebas de laboratorio para detección y control de comorbilidades como alteración del metabolismo de la glucosa (Diabetes Mellitus tipo 2 [DM2] o prediabetes), hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemias y solicitan la valoración y tratamiento a otros especialistas en caso necesario. Por su parte, los médicos psiquiatras realizan pruebas para detección y tratamiento de trastornos de ansiedad o depresión, así como trastornos de alimentación, personalidad y otras comorbilidades psiquiátricas que pudieran influir de manera negativa en el manejo del paciente con obesidad y finalmente, una vez que el paciente ha perdido un 10% del exceso de peso corporal, es candidato al procedimiento de cirugía bariátrica (bypass laparoscópico en Y de

Roux o manga gástrica, dependiendo de la valoración de los cirujanos bariátricos). Cabe mencionar que del total de pacientes que ingresan a la Clínica de Obesidad, hasta 40% no logran la disminución de peso requerida con las estrategias de dieta en un periodo de hasta un año.

Existen diversos estudios en los cuales se ha observado que la reducción de peso previo a la cirugía disminuye el riesgo quirúrgico y mejora el tiempo de recuperación. Se ha observado que los pacientes que padecen súper obesidad tienen mayor incidencia de complicaciones durante la cirugía bariátrica relacionados con mayor dificultad técnica durante la cirugía, elevado riesgo anestésico, así como riesgo de falla terapéutica (5). Debido a ello, Santo et al. realizaron en 2014 un estudio prospectivo acerca de los beneficios que pueden derivar en la reducción de peso prequirúrgico en pacientes con súper obesidad. En dicho estudio, 20 pacientes tuvieron control dietético intrahospitalario estricto, con dietas de entre 600 y 1500 kcal, además de actividad física aeróbica en quienes estuvieran en condición de realizarla. Con dicha estrategia lograron obtener una reducción del 19.7% del peso inicial, con reducción de IMC inicial de 67 kg/m² a 55 kg/m² en un periodo de 24 semanas. En este grupo de pacientes se observó una menor tasa de incidencia de complicaciones y una disminución en el tiempo de hospitalización con un rango de 3 a 6 días, concluyendo que la reducción del 10% del exceso de peso genera menor tasa de complicaciones pre y postquirúrgicas en cirugía bariátrica (9).

Prevalencia de comorbilidades en la Clínica de Obesidad

En la actualidad, la Clínica de Obesidad del Hospital de Especialidades de la UMAE siglo XXI IMSS atiende a una población de 400 pacientes, de los cuales más de 200 pacientes han sido sometidos a cirugía bariátrica, 200 pacientes se encuentran en lista de espera y preparación para dicho procedimiento y se otorgan hasta 5 citas de primera vez por mes para valorar si el paciente es candidato para ingreso a dicha unidad.

En esta clínica, Sánchez-Ruiz et al. realizaron un estudio retrospectivo con una muestra de 109 pacientes que fueron intervenidos mediante cirugía bariátrica entre enero de 2009 y diciembre de 2011. En dicho estudio la media de edad fue de 45.3 ±10.1 años, el 70% fueron mujeres, 85% tenían un apego dietético mayor al 80%, 31% realizaban actividad física regular definida como al menos 30 minutos de caminata diaria, 21% eran fumadores activos, 74% tenían antecedentes heredofamiliares de primera línea para obesidad (padre o madre) y 67% cursaron con obesidad prepuberal (10).

Además, en esta población el 46% tenía prediabetes (definida por la American Diabetes

Association [ADA] como una glucosa plasmática en ayuno mayor de 100 y menor a 126 mg/dl o bien una glucosa post-carga con 75 g de glucosa mayor a 140 y menor a 200 mg/dl (11) o DM2 (definida como glucosa mayor a 126 mg/dl o glucosa post-carga mayor a 200 mg/dl (11)), 66% tenía HAS y 33% dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia o ambas) (10). En estos pacientes con obesidad, prediabetes y DM2 son tratados mediante el uso de metformina en dosis de por lo menos 2 g/día, insulina intermedia o glargina (NPH, Neutral Protamine Hagedorn) calculada a dosis de 0.5 a 1 U/kg de peso o la combinación de ambas. Hasta noviembre del 2020 se introdujeron en el IMSS nuevos medicamentos con efectos neutros o benéficos en el peso corporal como los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (arGLP-1), los inhibidores de dipeptidil peptidasa tipo 4 (iDPP-4) o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En general, cada tres meses se realiza el seguimiento y ajuste terapéutico, dependiendo de sus concentraciones de hemoglobina glicada (HbA1c) como lo establecen las guías de tratamiento de la ADA (12).

Tratamiento farmacológico de la obesidad

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la *Endocrine Society* del 2015, elaboradas por la *Obesity Society* y la *European Society of Endocrinology*, se pueden utilizar fármacos para promover la pérdida de peso en aquellos individuos con IMC >27 kg/m² con comorbilidades (DM2, HAS, dislipidemias) o bien con IMC >30 kg/m², de forma complementaria a dieta y ejercicio y con individualización de las dosis de acuerdo con las características del paciente y a la tolerancia por el medicamento. Dicha organización recomienda además la suspensión y cambio del tratamiento en caso de que los pacientes no disminuyan por lo menos 5% de peso a las 12 semanas (13). Los fármacos autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para la pérdida de peso son:

- a) Orlistat. Fármaco aprobado desde 1999 cuyo mecanismo de acción es inhibir la lipasa pancreática, la cual es la enzima responsable de la degradación de triacilgliceroles en mono y diacilgliceroles para su absorción a nivel intestinal, por lo cual induce la excreción en heces del 30% de los triacilgliceroles ingeridos. La dosis de 60 mg se asocia a disminución de -2.5 kg (RIC -1.5 a -3.5 kg) y la dosis de 120 mg se asocia a reducción de -3.4 kg (RIC -3.2 a -3.6 kg). Debido a su mecanismo de acción disminuye las concentraciones de ciclosporina y levotiroxina, por lo que debe utilizarse con precaución en los pacientes que toman dichos medicamentos.

Se asocia a disminución de vitaminas liposolubles, está contraindicado en los pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas, especialmente malabsortivas, insuficiencia renal crónica (IRC) y en pacientes con riesgo de colelitiasis. Finalmente, debido a sus efectos adversos (esteatorrea y urgencia para la defecación), tiene una tasa de apego al tratamiento de 40% (14).

- b) Fentermina/topiramato. La fentermina es una amina simpaticomimética con acciones anorexigénicas a nivel central (actuando directamente en la secreción de proopiomelanocortina [POMC], hormona responsable de la generación de saciedad a nivel del núcleo paraventricular hipotalámico). El topiramato es un monosacárido agonista del receptor de ácido gama aminobutírico (GABA) y antagonista de los canales de calcio, con acción anorexigénica central (15). La combinación de dichos fármacos a dosis de 7.5 mg (fentermina)/46 mg (topiramato de liberación prolongada) y 15/92 mg fue valorada en el estudio CONQUER, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, con un seguimiento de 56 semanas en 93 centros de Estados Unidos (16). En este estudio se observó que la combinación de dieta, ejercicio y una dosis de 7.5/46 mg (n = 488 pacientes) logró disminución de al menos 5% del peso inicial en 62% de la población y de 10% del peso inicial en 37% de la población; mientras que la dosis de 15/92 mg (n = 981) logró disminución de 5% del peso inicial en 70% de la población y disminución de 10% del peso inicial en 48% de la población en comparación con placebo (21% disminuyó 5% y 7% disminuyó 10% del peso inicial, n = 979), con $p < 0.001$ para todas las determinaciones. En este estudio además se observó disminución estadísticamente significativa del perímetro de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, colesterol LDL, triacilgliceroles y HbA1c en los pacientes que utilizaron ambas combinaciones; siendo mayores los cambios a dosis más altas. Los efectos de este fármaco se corroboraron mediante el estudio SEQUEL, que consistió en el seguimiento de los pacientes del estudio CONQUER hasta 108 semanas (17). Los efectos adversos observados en ambos estudios fueron boca seca, parestesias, constipación, disgeusia, insomnio, mareo, ansiedad, irritabilidad y alteraciones de la atención. Cabe mencionar que este estudio solamente contempló pacientes con IMC de 27 a 45 kg/m² (16, 17).
- c) Naltrexona/Bupropión: La naltrexona es un antagonista no selectivo de los opiáceos indicado originalmente para el tratamiento por intoxicación por opiáceos y para el tratamiento de síndrome de abstinencia al alcohol. Su principal mecanismo de

acción para la disminución de peso radica en inhibir el receptor μ de las neuronas hipotalámicas secretoras de POMC, con lo cual disminuye el efecto auto-inhibidor generado por las β -endorfinas que son co-secretadas por la escisión de POMC. El bupropión es una amina anorexigénica que induce directamente la secreción de POMC (14). La combinación de 32 mg de naltrexona con 360 mg de bupropión de liberación prolongada fue probada en cuatro ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo, de fase III a 56 semanas: COR-I que incluyó 1742 pacientes, COR-II que incluyó a 1496 pacientes del estudio anterior, COR-BMOD en 793 pacientes en donde se agregó modificación intensiva del estilo de vida y COR-DM en donde se incluyeron pacientes con DM2 (18). En dichos estudios se observó que entre 53% a 80% de los pacientes lograron una disminución del 5% del peso inicial y entre 26% a 55% lograron una disminución del 10% ($p < 0.001$). Sin embargo, debido a los efectos adversos de náusea, constipación, vómito, diarrea, cefalea, mareo, insomnio y síntomas de vías áreas superiores (19), sólo completaron los estudios entre 50 a 54% de los pacientes (18).

- d) Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón (glucagon-like peptide, GLP-1). Utilizados inicialmente para el tratamiento de la DM2, basan su mecanismo de acción en el efecto incretina, por medio del cual aumentan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón (20). Adicionalmente, se observó que estos fármacos disminuyen el vaciamiento gástrico y la movilidad intestinal, con lo que aumentan la sensación de plenitud gástrica; poseen un efecto anorexigénico directo al actuar sobre los receptores de GLP-1 a nivel hipotalámico y aumentan la actividad del sistema nervioso simpático, con lo que generan lipólisis y aumento de la secreción de insulina (21). La dosis de 3.0 mg con aplicación subcutánea, fue probada en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego en 2437 personas sin DM2 y se comparó con placebo ($n = 1225$ personas). Se observó que a las 56 semanas 63.2% de los pacientes disminuyeron 5% del peso inicial, 33.1% disminuyeron el 10% del peso inicial y 14.4% disminuyeron 15% del peso inicial (en comparación con placebo donde se observó disminución del 27.1%, 10.6% y 3.5%, respectivamente; $p < 0.001$) (22). Adicionalmente, se observaron disminuciones de perímetro de cintura, HbA1c, triacilgliceroles y presión arterial sistólica y diastólica (22). Entre sus principales efectos adversos se encuentran náuseas, diarrea o constipación, vómito, dispepsia y nasofaringitis. Este ensayo clínico (SCALE) incluyó a pacientes mexicanos, pero tiene la limitante de que observó un menor

efecto en aquellas personas con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.

De los fármacos arriba citados, en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) ha aprobado orlistat, liraglutida y recientemente naltrexona/bupropión para el tratamiento de obesidad (1).

Inhibidores de SGLT-2

En 1835 se aisló de la corteza del manzano, un glucósido fenólico al que se llamó florizina, utilizado para la investigación del transporte de electrólitos y glucosa a nivel renal. Este compuesto fue inicialmente probado en animales, donde se observó que inducía glucosuria y pérdida de peso, inclusive sin hiperglucemia sérica y este efecto fue después observado en humanos (23). Sin embargo, no fue hasta los años 50's cuando se descubrió que este compuesto bloquea el transporte facilitado de glucosa en los eritrocitos e inhibe el transporte de glucosa en los riñones e intestino delgado y al inicio de la década de 1990 se caracterizó que dicho transporte era mediado por el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) a nivel renal.

Inhibidores de SGLT2: Dapagliflozina

Una vez descubierta la florizina (24), se intentó su uso como fármaco en humanos: Sin embargo, tiene una pobre biodisponibilidad oral y es inactivada rápidamente a nivel intestinal a su metabolito no activo, floretina aglicona. Ensayos farmacológicos posteriores llevaron a la síntesis de compuestos como T-1095, un compuesto metilado que se transforma a su metabolito activo en el hígado y que posee alta afinidad y selectividad para el SGLT2 humano. En las fases iniciales en modelos animales, se observó que este compuesto mejoraba las concentraciones de HbA1c, glucosa y triglicéridos y mejoraba la sensibilidad a la insulina, con efectos benéficos en la ganancia de peso (25-27). Posteriormente se sintetizaron otros glucósidos derivados de la florizina llamados compuestos 29, 45 y 46, sergliflozina y por último la dapagliflozina (23).

Los primeros modelos en ratas utilizando dapagliflozina, mostraron que inducía glucosuria sin generar hipoglucemias (28); posteriormente Komoroski et al. evaluaron las dosis de 5 mg, 25 mg y 100 mg en 47 pacientes nativos a tratamiento o con únicamente metformina por 14 días (HbA1c inicial de 6 a 10%). En estos pacientes observaron que desde el primer día se inducía glucosuria de 40, 73 y 82 g/día con las dosis de 5, 25 y 100 mg, respectivamente. Al final del periodo de estudio observaron una tasa de excreción urinaria de glucosa de 35, 68 y 66 g/día, mejoría en las concentraciones de glucosa plasmática y

en la tolerancia a la glucosa (29). Simultáneamente, dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, evaluaron el uso de sergliflozina en sujetos sin diabetes con sobrepeso u obesidad. En este grupo además del efecto glucosúrico, encontraron una elevación en las concentraciones de GLP-1 con una disminución de 1.5 kg en comparación con placebo (30).

Dapagliflozina en DM2

Las guías para el tratamiento de diabetes recomiendan que además de indicar los cambios en el estilo de vida y dar educación en diabetes, a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, con alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica, se debe considerar en el tratamiento farmacológico inicial medicamentos que reduzcan el riesgo cardiorrenal como ar-GLP1 o iSGLT2, independientemente del uso de metformina o de la concentración de HbA1c inicial (12). En aquellos que no tengan estas características, se debe dar importancia en el control/mantenimiento glucémico y de peso. Con este fin, se considera a los iSGLT2 como medicamentos con alta eficacia para la disminución de la glucosa y con eficacia intermedia para la pérdida de peso, que pueden ser administrados en combinación con la metformina (12).

Estas guías han generado estas recomendaciones en los últimos años debido a que la evidencia científica ha demostrado la seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos, iSGLT2 y arGLP-1 en el control de la glucosa, pero también por sus beneficios pleiotrópicos. Por ejemplo, en un estudio en donde se utilizó dapagliflozina 10 mg por 12 semanas, se observó una disminución en la HbA1c de -0.12% (IC95% -0.41 a -0.17%), similar a la producida por metformina (31). En estudios en los que se ha utilizado dapagliflozina como tratamiento de segunda línea (en pacientes que ya tenían tratamiento con metformina), se ha observado una disminución de HbA1c de -0.30% (IC95% -0.51 a -0.09%) en comparación con glipizida (sulfonilurea) (32). De la misma forma, en pacientes previamente tratados con pioglitazona (tiazolidinediona), se ha observado una disminución de HbA1c de -0.67% (IC95% -0.88 a -0.46% en comparación a placebo) (33). Además, en pacientes previamente tratados con sulfonilureas como primera línea, la adición de dapagliflozina tuvo un efecto glucémico similar al de los análogos de GLP-1 (diferencia en HbA1c de 0.11% con IC95% -0.18 a 0.4%) (34). Finalmente, su uso como fármaco de tercera línea ha sido valorado en pacientes con tratamiento a dosis máxima de metformina y sitagliptina. En dicho grupo la adición de dapagliflozina redujo de forma sostenida la HbA1c en 0.6%

(IC95% -0.8 a -0.4%) (30, 35).

Debido a su mecanismo de acción independiente de la funcionalidad de la célula β , se ha propuesto que este fármaco puede ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o prediabetes (36). En pacientes con DM1, el uso durante 52 semanas de 5 mg de dapagliflozina en comparación con placebo (en combinación con insulina) se asoció a disminución de -2.95% de peso (IC95% -3.83 a -2.06) y el uso de 10 mg se asoció a disminución de -4.54% de peso (IC95% -5.40 a -3.66) (37).

Dapagliflozina en prediabetes.

En un estudio realizado en México, se aleatorizó a 24 pacientes con prediabetes a recibir dapagliflozina (8 mujeres y 4 hombres) o placebo (9 mujeres y 3 hombres) por 12 semanas, además de recibir recomendaciones dietéticas y nutricionales. En este estudio se observó una disminución significativa en el peso (80.8 ± 16.3 kg a 77.8 ± 14.9 kg, $p = 0.019$), IMC (30.3 ± 3.5 kg/m² a 29.2 ± 3.1 kg/m², $p = 0.023$), perímetro de cintura (100.6 ± 13.5 cm a 96.2 ± 11.8 cm, $p = 0.003$) y glucosa en ayuno (106.2 ± 7.2 mg/dl a 91.8 ± 5.4 mg/dl, $p < 0.001$) en el grupo tratado con dapagliflozina. No se observaron cambios significativos en los índices de resistencia o sensibilidad a la insulina (38). Por su parte, Al Jobori et al. utilizando otro iSGLT2 llamado empagliflozina, estudiaron 8 pacientes con glucosa en ayuno alterada (GAA), 8 con glucosa normal y 15 con DM2. En el grupo con GAA, hubo una disminución significativa de la glucosa de ayuno de 7 mg/dl, sin cambios en la concentración de insulina, ácidos grasos libres, glucagón o cetonas (39). Finalmente, en el estudio PRE-D se incluyó a 120 pacientes con prediabetes, 44% hombres, con edad de 60 ± 9 años e IMC de 31.5 ± 5.1 kg/m², los cuales fueron asignados aleatoriamente a recibir dapagliflozina 10 mg, metformina 1700 mg/día, ejercicio (30 min, 5 días de la semana) o cambios habituales del estilo de vida (30 pacientes por grupo). El objetivo primario de este estudio fue evaluar los cambios en la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE, mean amplitude of glycaemic excursions), como medida de variabilidad glucémica utilizando un monitor continuo de glucosa, después de 13 y 26 semanas de tratamiento. Al compararlo con el grupo control, hubo una disminución del MAGE de 17.1% (0.7 – 30.8%, $p = 0.042$) en el grupo con dapagliflozina y de 17.2% (0.8 – 30.9%, $p = 0.041$) al compararlo contra el grupo con metformina, muy similares a los reportados con la estrategia de ejercicio, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos (40).

Dapagliflozina y función de las células α y β .

Se ha observado que el uso de dapagliflozina mejora la función de la célula β , utilizando los modelos homeostáticos de valoración de la célula β (HOMA- β). Se cree que este efecto protector es debido a la disminución de la glucosa, con lo cual disminuye el fenómeno de glucotoxicidad (36). Sin embargo, Bonner et al. encontraron que las células alfa expresan SGLT1 y SGLT2 y proponen que su inhibición induce la secreción de glucagón (41). Esta teoría se ve apoyada por la observación de que algunos pacientes con DM2 presentan incrementos en la producción hepática de glucosa y las concentraciones séricas de glucagón (42). Este efecto podría atenuar la mejoría sobre las concentraciones de glucosa plasmática en relación a la glucosuria inducida por dapagliflozina (42), sin contrarrestar su efecto. Sin embargo, aún existen discrepancias sobre el efecto en células alfa de seres humanos (43).

Dapagliflozina y presión arterial

Se ha observado que el uso de dapagliflozina induce disminución de la presión arterial desde las 12 semanas de su utilización, en un grado equiparable al de la hidroclorotiazida (44). De hecho, un metaanálisis reportó que el uso de dapagliflozina disminuyó la presión arterial sistólica en -3.78 mmHg (IC95% -4.49 a -3.07 mmHg) y la presión arterial diastólica en -1.41 mmHg (IC95% -1.8 a -0.96 mmHg) (45). Los efectos sobre la presión arterial, se han asociado a la inducción de diuresis osmótica en asociación con la disminución de peso; sin embargo, también se ha sugerido su efecto sobre el sistema renina angiotensina aldosterona debido al incremento en la liberación de sodio a nivel del aparato yuxtglomerular (natriuresis) (36) y posiblemente a la reducción en el tono simpático (46).

Dapagliflozina y dislipidemia

Algunos ensayos clínicos han reportado efectos moderados en la concentración de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). En un estudio de fase III, realizado en pacientes con uso de metformina a dosis de >1500 mg/día con control glucémico inadecuado, se observó incremento en 1.8% a 4.4% en la concentración de c-HDL al agregar dapagliflozina, así como una disminución en la concentración de triacilgliceroles de -2.4 a -6.2%, en comparación con placebo. Otro estudio a 52 semanas en pacientes usando metformina y sulfonilureas, mostró que canagliflozina (otro iSGLT-2) incrementó las concentraciones de c-HDL en 7.6% (IC95% 4.6 a 9.3%); sin embargo en este estudio se observó un incremento en las concentraciones de c-LDL en 11.7% (IC95%

1.7 a 11.2%), por lo cual el índice aterogénico no presentó cambios significativos (47).

Disminución de peso asociada a metformina

La metformina es un medicamento del grupo de las biguanidas y es uno de los fármacos más utilizados para el control de la DM2, estimándose que 150 millones de individuos la utilizan a nivel mundial; sin embargo, a pesar de que se comercializa desde 1957, no se ha terminado de describir en su totalidad todas las vías por las que ejerce su acción. El principal mecanismo propuesto es que es internalizada al hepatocito a través del transportador de aniones orgánicos (OCT), se acumula en la mitocondria e inhibe el complejo I, lo que disminuye el ATP y eleva el AMP, generando activación de la proteína cinasa activada por AMP cíclico (AMPK) (48). Esta enzima inhibe la transcripción de genes involucrados en la gluconeogénesis e inhibe la lipogénesis a través de la fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa, inhibición de la actividad transcripcional de la proteína 1 de unión a los elementos reguladores de esteroides (SREBP-1, sterol regulatory element-binding protein 1) y de la proteína de unión a los elementos de respuesta a carbohidratos (ChREBP, carbohydrate-responsive element binding protein). Sin embargo, se han descubierto mecanismos independientes de AMPK, así como mecanismos anti-neoplásicos (49), relacionados con el envejecimiento y reguladores de la microbiota intestinal (50).

Diferentes estudios han reportado una disminución modesta de peso o su estabilidad con el uso de metformina, en comparación con otros medicamentos hipoglucemiantes (51). Hermann et al. fueron los primeros en describir los efectos de la metformina en la disminución de peso corporal. En 1991 estudiaron a 25 pacientes, con edad promedio de 59 años (intervalo de 36-69 años), con un peso promedio de 76.4 kg (63 – 97 kg) para las mujeres y de 77.4 kg (64.5 – 92 kg) para los hombres, previamente tratados con glibenclamida. En este grupo observaron una disminución de 2.64 kg del peso total (IC95% 1.05 a 4.23 kg) después de un año de tratamiento (52). Posteriormente Stumvoll et al. realizaron un estudio con 10 pacientes con DM2 (6 hombres y 4 mujeres), con edad de 58 ± 9 años e IMC promedio de 32.1 ± 3.2 kg/m² a quienes trataron con dosis iniciales de metformina de 850 mg diarios, con incrementos cada dos semanas hasta 2550 mg (850 mg tres veces por día). Después de 16 semanas observaron una pérdida de peso total de -2.7 ± 1.3 kg (inicial 95.1 ± 14.9 vs. final 92.4 ± 14.5 kg, $p < 0.001$) y de -2.4 ± 2.2 kg de masa grasa, determinada por bioimpedancia (inicial 31.2 ± 11.4 vs. final 28.9 ± 10.1 kg, $p = 0.02$) (53). Ese mismo año DeFronzo et al. realizaron un estudio para comparar los efectos metabólicos de metformina, gliburida y la combinación de ambas. En este estudio el grupo

con metformina (n = 210 pacientes, edad promedio 55 ± 1 años, IMC promedio 29.4 ± 0.3 kg/m²) reportó una pérdida de -3.8 ± 0.2 kg, en comparación con la menor pérdida de peso en el grupo con gliburida sola o el aumento de peso en el grupo con terapia de combinación a 29 semanas (54).

Por otra parte, Mogul et al. realizaron un análisis retrospectivo de una serie de 30 mujeres sin diabetes que anteriormente habían intentado bajar de peso con dieta y ejercicio, y las agruparon en dos categorías de IMC: 25 a 32.9 kg/m² (grupo 1) y 33 a 41.7 kg/m² (grupo 2). Además de una dieta hipocalórica, se les administró una dosis de 1500 mg y 2000 mg de metformina, respectivamente. En el grupo 1 se observó una pérdida de 3.47 kg (SE, error estándar de 0.68), 6.41 kg (0.72) y 8.06 kg (0.96) a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento y en el grupo 2 se observó pérdida de peso de 4.4 kg (0.8), 9.7 kg (2.3) y 15.1 (3.3) kg, a los 3, 6 y 12 meses. En este estudio, 96% de los pacientes lograron una pérdida de más del 5% de peso corporal a 6 meses y 81% lograron perder más del 10% de peso a 12 meses (55). A pesar de estos efectos, la metformina no está autorizada como un fármaco para control de peso en ninguna guía de obesidad.

Disminución de peso asociada a dapagliflozina

La obesidad se genera por un incremento en el aporte calórico, asociado al déficit en el gasto calórico. La dapagliflozina induce glucosuria de 20 a 85 g/día en humanos y 0.5 a 1.9 g/día en ratas con peso de 200 g, lo cual generaría un déficit calórico de 80 a 340 kcal/día en humanos y de 2 a 7.6 kcal/día en ratas. Asumiendo un consumo de 6.16 kcal/g de grasa en roedores y de 3,500 kcal/lb (7.71 kcal/g) de grasa en humanos, el uso de dapagliflozina induciría, en teoría, una pérdida de 0.32 a 1.2 g/día en ratas y 0.022 a 0.097 lb/día (9.97 a 43.9 g/día) en seres humanos (56).

Como monoterapia, dapagliflozina fue igual de efectivo que metformina en cuanto a la disminución de peso (-1%, IC95% -2.04 a 0.04%) (31). En asociación con metformina, el uso de dapagliflozina indujo una pérdida de -5.07 kg (IC95% -6.21 a -3.93 kg) en comparación con glipizida (32). Cuando se utilizó en combinación con pioglitazona por 48 semanas, se observó una pérdida de -2.3 kg (IC95% -3.37 a -1.23 kg) en comparación con placebo (33) y cuando se utilizó en pacientes previamente tratados con sulfonilurea provocó pérdida de -1.54 kg (IC95% -2.16 a -0.92) en comparación con el grupo tratado con arGLP-1 (pérdida de -0.65 kg, IC95% -1.37 a 0.07 kg) y con iDPP4 (ganancia de 0.57 kg, IC95% 0.09 a 1.06) (34). Finalmente, en el grupo tratado con metformina y sitagliptina, la adición de dapagliflozina indujo una pérdida de $-2.1 \text{ kg} \pm 2.9$ (57).

Sin embargo, en otro estudio Zhang et al. observaron que con una excreción urinaria de 71.2 g/24 h, la cantidad de peso que teóricamente se disminuiría era de 3.05 kg y solo se logró disminución de 2.5 kg (20% menor a lo esperado) (58). Esto condujo a Devenny et al. a evaluar los posibles mecanismos compensadores que atenúan el efecto de dapagliflozina sobre el peso. En un grupo de ratas con obesidad inducida por dieta (DIO, diet induced obesity), administraron dapagliflozina por vía oral en dosis de 0.5 mg/kg, 1 mg/kg y 5 mg/kg, observando un efecto en la pérdida de peso y pérdida de masa grasa de forma dosis-dependiente (mayor en el grupo de 5 mg/kg de peso). En su estudio, el efecto sobre peso y masa grasa era mayor en aquellos animales a los que restringió el consumo de alimentos (4 veces más pérdida de peso desde el 10 día de tratamiento). Sin embargo, en el grupo de animales a quienes se indicó dieta *ad libitum*, se observó un incremento en el apetito entre el día 7 (en los animales con dosis de 0.5 mg/kg de peso) y el día 10 (en ratas con dosis de 0.1 mg/kg de peso). Este incremento del apetito se mantuvo a lo largo del estudio. Otros cambios valorados en dicho estudio fueron el incremento en el consumo de agua, incremento en la tasa de recambio respiratorio (sobre todo en el grupo con restricción de dieta), en la concentración de betahidroxibutirato (cuerpo cetónico) y disminución en la concentración de insulina y ácidos grasos no esterificados (AGNEs). Derivado de lo anterior se propuso: 1) que el efecto de dapagliflozina sobre el peso puede verse alterado por un incremento en el apetito, 2) que debido al incremento en la tasa de recambio respiratorio, asociado a disminución de AGNEs y aumento en cuerpos cetónicos, la disminución de peso podría asociarse al incremento de la lipólisis como un intento metabólico de mantener el balance energético y 3) que la disminución de las concentraciones de insulina podría asociarse a disminución de la resistencia a la misma (56). El efecto sobre el incremento del apetito no ha sido valorado en los seres humanos.

Finalmente, un estudio de Bolinder et al. que incluyó a 182 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina (promedio de HbA1c de 7.17%), evaluó el efecto de 10 mg de dapagliflozina sobre el peso después de 24 semanas y lo comparó con placebo. En el grupo tratado con dapagliflozina encontró reducción de peso de 2.08 kg (2.8 a 1.31 kg, $p < 0.001$), de circunferencia de cintura en 1.52 cm (2.74 a 0.31 cm, $p = 0.014$), de masa grasa total evaluada mediante densitometría (DXA) de 1.48 kg (2.22 a 0.74, $p = 0.001$), de la grasa visceral en 258.4 cm³ (448.1 a 68.6, $p = 0.008$) y de la grasa subcutánea en 184.9 cm³ (359.7 a 10.1, $p = 0.03$) (59).

Es importante mencionar que todos los estudios realizados hasta el momento se han llevado a cabo en pacientes con IMC menores de 40 kg/m², por lo que su efecto en peso y

en la disminución de otros factores metabólicos en la población con obesidad grado III, no han sido estudiados.

Dapagliflozina y marcadores inflamatorios

El término de metainflamación es utilizado para describir a la inflamación crónica de bajo grado relacionada con la obesidad, misma a la que se atribuye el incremento del riesgo cardiovascular (60). El tejido adiposo es un órgano endócrino conformado por adipocitos y tejido estromal que contiene precursores de adipocitos, terminales nerviosas, vasos y células de la respuesta inmune y en conjunto es capaz de producir adipocinas (citocinas), factores de crecimiento y proteínas (61-65). En pacientes con obesidad, se ha observado que los adipocitos incrementan la producción de leptina, visfatina, vaspina, apelina, proteína de unión a retinol-4 (RBP-4), resistina y lipocalina 2 (citocinas y proteínas proinflamatorias), y disminuyen la producción de adiponectina, proteína de unión de ácidos grasos-tipo 4 (FABP-4) y perilipina (citocinas y proteínas anti-inflamatorias) (61, 64-69). Además, en esta población se ha observado que los macrófagos (del tejido adiposo) incrementan su número, forman estructuras en corona y se polarizan de macrófagos tipo 2 a macrófagos tipo 1, con el subsecuente incremento de la secreción de las citocinas y proteínas proinflamatorias: interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 B (IL-1B), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), proteína C reactiva (CRP), interleucina 18 (IL-18), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-1) y disminución de la citocina anti-inflamatoria: interleucina 10 (IL-10) (64-73).

Se ha observado que la disminución de peso y específicamente la disminución de grasa abdominal, disminuye la metainflamación definida por la presencia de concentraciones elevadas de PCR, IL-6, TNF- α , resistina y cifras disminuidas de IL-10 y adiponectina, especialmente en los pacientes que disminuyen más del 10% de su peso corporal (64-73). Existe un artículo en donde se evaluó el efecto de dapagliflozina sobre la concentración de citocinas inflamatorias. Okamoto et al. observaron el efecto de la administración de 5 mg de dapagliflozina por 12 semanas, en las concentraciones de PCR altamente sensible (hs-CRP), adiponectina y PAI-1. En este estudio que incluyó a 27 pacientes japoneses, 63% hombres (n = 17), con edad de 49.7 ± 8.8 años e IMC de 32.7 ± 6.5 kg/m², se observó una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de hs-CRP (de 2410 ± 2814 ng/ml al inicio a 1607 ± 1960 ng/ml al final de las 12 semanas, p <0.01), e incremento en las concentraciones de adiponectina (de 5.1 ± 2.3 μ g/ml a 6.7 ± 4.2 μ g/ml, p <0.01). No

se observaron cambios significativos en las concentraciones de PAI-1 (de 30 ± 16.8 mg/ml a 26.8 mg/ml, $p = 0.07$). Además, encontraron correlación inversa entre los cambios en las concentraciones de HbA1c/peso corporal y los cambios en la adiponectina ($\rho = -0.787$ y -0.696 , respectivamente, $p < 0.05$) y correlaciones positivas de dichos parámetros con los cambios en PAI-1 ($\rho = 0.382$ y 0.435 , respectivamente, $p < 0.05$) (74). Finalmente, estos autores evaluaron el efecto de dapagliflozina (comparación entre antes y después de su administración) sobre las concentraciones de glucagón e insulina en 11 pacientes antes y después de una prueba de tolerancia a la comida, encontrando un incremento significativo de glucagón antes de la prueba ($p < 0.01$), a la hora ($p = 0.02$) y a las dos horas ($p < 0.01$) postprueba y una disminución significativa de la insulina a la hora postprueba ($p = 0.04$) (74). De acuerdo con el efecto de disminución de peso y perímetro de cintura previamente reportado en pacientes con obesidad grado I y II a quienes se les administra dapagliflozina, se esperaría una disminución de las concentraciones de resistina, IL-6 y TNF- α así como un incremento en las concentraciones de IL-10 y adiponectina.

Seguridad de dapagliflozina

Basado en el análisis combinado de tres ensayos clínicos, se observó que la dapagliflozina no provoca hipoglucemias en comparación con otros hipoglucemiantes orales (OR 0.49, IC95% 0.18 a 1.39). De hecho, la incidencia de hipoglucemias fue 10 veces menor en comparación con sulfonilureas.

El efecto adverso más frecuente en los pacientes tratados con dapagliflozina es la infección del tracto genital (OR 3.48, IC95% 2.33 a 5.20). Lo más frecuente son infecciones vulvovaginales de tipo micótico en mujeres y balanitis en hombres, ninguno de los cuales fue reportado como evento serio y ninguno de los cuales ameritó suspensión del tratamiento. También se observó un incremento en la incidencia de infecciones de las vías urinarias (OR 1.43, IC95% 1.05 a 1.94), las cuales fueron de leve a moderada intensidad, más frecuentes en mujeres y provocaron una baja tasa de discontinuación del tratamiento (0.3% vs. 0.1% con placebo) (75).

Por otra parte, se han descrito algunos casos de cáncer de mama en las pacientes en tratamiento con dapagliflozina; sin embargo, las pacientes fueron diagnosticadas desde el día 6 al 334 de su uso (9 de 5501 pacientes). Al ser un tiempo de exposición tan corto, es poco probable que se asocie al medicamento. De la misma forma, se reportó una incidencia de 0.17% de cáncer de vejiga (10 de 6045 pacientes), que fue asociada a la falta de escrutinio previa a la inclusión en los estudios (44).

Finalmente, no se recomienda su uso para pacientes con IRC con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 20 ml/min/1.73 m² debido a pérdida de su eficacia (76). Tampoco se recomienda su uso en población con riesgo de depleción de volumen inadvertida (pacientes mayores de 65 años, con insuficiencia renal o con uso de diuréticos de asa) (44).

Cetoacidosis diabética en pacientes con uso de iSGLT2

En 2015 la FDA publicó un comunicado advirtiendo la asociación entre el uso de iSGLT2 con cetoacidosis diabética caracterizada por elevaciones glucémicas mínimas a moderadas, por lo cual fue llamada cetoacidosis diabética euglucémica (77). Esta alerta se basó en 20 casos reportados entre marzo 2013 y junio 2014 y la mayor parte eran pacientes con DM1 y otras comorbilidades, que habían disminuido el consumo de alimentos y líquidos o con antecedente de consumo de alcohol (78). Posteriormente la EMA anunció que hasta mayo 2015 se habían reportado 101 casos de cetoacidosis diabética en pacientes con DM2 (77). En 2016 la AACE/ACE elaboraron una declaración de posición sobre la asociación de los iSGLT2 y la cetoacidosis diabética y concluyeron que la incidencia de dicho fenómeno es mínima y que su beneficio sobrepasa el riesgo (79). Finalmente, un metaanálisis publicado en 2017 que incluyó 80 ensayos clínicos con un tamaño de muestra de 27,455 pacientes con uso de iSGLT2 por 36.6 semanas, concluyó que no hay incremento del riesgo de cetoacidosis con estos medicamentos ni como grupo ni por molécula (80).

Erondu et al. reportó que en el estudio CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assesment Study*) la incidencia de cetoacidosis diabética fue de 0.07% con la dosis de 100 mg, 0.11% con la dosis de 300 mg y 0.03% con el uso de placebo (81). En el reporte final del estudio, la tasa de eventos por 100,000 pacientes/año fue de 0.6% en el grupo con canagliflozina vs 0.3% en placebo (82). Por su parte, el estudio DECLARE (*Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events*) que incluyó 17,160 pacientes reportó una tasa de eventos de cetoacidosis de 0.3% en el grupo con dapagliflozina vs. 0.1% en el grupo placebo (82); mientras que en el estudio EMPA-REG OUTCOME (*EMPAgliflozin Cardiovascular Outcome Event in Type 2 Diabetes Mellitus*) que incluyó 7,000 pacientes con uso de empagliflozina (77) la tasa de eventos de cetoacidosis fue de 0.1% vs. <0.1% en los pacientes con uso de placebo. De estos datos se puede observar que el medicamento más asociado a cetoacidosis es la canagliflozina; sin embargo, hasta el 50% de los casos reportados en la literatura son pacientes con DM1, en quienes el uso de iSGLT2 no está autorizado hasta el momento.

Respecto al mecanismo fisiopatológico, se ha observado que los iSGLT2 inducen glucosuria de hasta 85 g por día; por lo tanto, en un paciente de 60 años, con sobrepeso (IMC de 28 kg/m²) y con un dieta con 50% de carbohidratos, esta glucosuria provocaría una pérdida de 17 a 34% de los carbohidratos consumidos en hombres y del 22 al 44% en mujeres (83). Al disminuir la glucosa, disminuye la secreción de insulina, liberando la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado provocando hiperglucemia moderada en ayuno y después de la comida (sin olvidar que la glucosa sigue eliminándose por vía renal) (83); posteriormente se estimula la lipólisis con incremento de la concentración sérica de ácidos grasos libres (hasta 40%) y se incrementa la oxidación de los lípidos (hasta en 20%) (84). Los ácidos grasos libres liberados son transportados al tejido hepático donde incrementan la β -oxidación y formación de cuerpos cetónicos. Finalmente, los iSGLT2 también inducen depleción de volumen, que agrava el cuadro.

Tal parece que los casos reportados se asocian a disminución de las concentraciones de insulina mediados por iSGLT2 aunado a condiciones que incrementan los requerimientos de insulina (como estrés, infecciones o el uso de alcohol). Se requieren más estudios para determinar de forma concluyente si los cuadros de cetoacidosis dependen del fármaco empleado (ya que existe una variabilidad en el grado de inhibición de SGLT2 entre los medicamentos) y si su existencia restringiría el amplio uso de estos medicamentos.

JUSTIFICACIÓN

Para el tratamiento de DM2 existen un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores del co-transportador de glucosa y sodio tipo 2 (SGLT2) cuyo principal mecanismo de acción es la inducción de glucosuria. La dapagliflozina fue el primer fármaco comercializado de esta clase, por lo que cuenta con una gran serie de estudios donde se ha demostrado su efecto para la disminución de glucosa con buen perfil de seguridad y tolerabilidad para el paciente. Además, se ha observado que induce disminución de peso, presión arterial, concentraciones de triglicéridos, perímetro de cintura por pérdida de masa grasa, aumento de colesterol HDL y de adiponectina. Estos efectos han sido valorados en pacientes con DM2 o prediabetes con IMC normales, con sobrepeso y con obesidad grado I y II sin existir en la actualidad estudios sobre estas variables en pacientes con obesidad grado III o mayores. Además, no existen estudios del efecto de este medicamento sobre la concentración de citocinas inflamatorias (adiponectina, resistina, IL-6, IL-10 y TNF α).

Hasta 46% de los pacientes en la clínica de obesidad tienen prediabetes o diabetes. El uso de dapagliflozina en esta población podría ayudar a una mayor disminución de peso, y mejoría de otros factores cardiovasculares, lo cual se podría traducir en disminución del tiempo necesario para ser sometidos al tratamiento quirúrgico y en un mejor control de las comorbilidades asociadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

México tiene una de las prevalencias más altas de sobrepeso y obesidad. Esta enfermedad está asociada con un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, así como a un incremento en el estado pro-inflamatorio por la secreción de citocinas generadas por el tejido adiposo. Esto se traduce en una disminución en la esperanza de vida en la población económicamente activa, aumento en la mortalidad y costos elevados para el sistema de salud derivado de su atención directa o indirecta.

Desde el año 2008 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se formó la Clínica de Obesidad, cuyo objetivo es la generación de aprendizaje sobre los cambios en el estilo de vida, el control de las comorbilidades y la disminución de peso de los pacientes con obesidad grado III para poder ser sometidos a cirugía bariátrica. Sin embargo, muchos pacientes no logran cumplir con la disminución de peso a pesar de reportar buen apego a las estrategias de dieta y ejercicio. Si bien el uso de medicamentos

está justificado en estos pacientes, los efectos cardiovasculares deletéreos de los tratamientos actuales contraindican su uso en esta población o bien, sus costos son demasiados elevados.

Se requieren nuevas estrategias farmacológicas enfocadas a la población con obesidad grado III que además de la disminución de peso permitan la mejoría en otras condiciones metabólicas como la hipertensión arterial, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la hipertrigliceridemia, aumento de colesterol HDL, disminución de obesidad abdominal y que además impacten en la metainflamación asociada a dicha enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la combinación de dapagliflozina y metformina en comparación con metformina para la reducción de peso en pacientes con prediabetes o diabetes y con obesidad grado III?

Pregunta exploratoria

¿Cuál es la eficacia de la combinación de dapagliflozina y metformina en comparación con metformina para la reducción de perímetro de cintura, triglicéridos, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias en pacientes con prediabetes o diabetes y obesidad grado III?

HIPÓTESIS

La combinación de dapagliflozina y metformina induce mayor pérdida de peso (diferencia del 50%) en pacientes con prediabetes o diabetes y obesidad grado III en comparación con los pacientes con monoterapia con metformina.

Hipótesis exploratoria

La combinación de dapagliflozina y metformina induce disminución de por lo menos el 10% del perímetro de cintura, triglicéridos, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias iniciales en comparación con la falta de efecto en estos parámetros en el grupo de monoterapia con metformina.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si el tratamiento combinado con dapagliflozina y metformina es más eficaz que la monoterapia con metformina para la reducción de peso en pacientes con prediabetes o

diabetes y obesidad grado III.

Objetivo exploratorio

Evaluar la eficacia de dapagliflozina y metformina para la reducción del perímetro de cintura, triglicéridos, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias (resistina, adiponectina, TNF- α , interleucina 6 e interleucina 10) en pacientes con prediabetes y diabetes con obesidad grado III y compararla con la monoterapia con metformina.

Objetivos específicos

- Determinar la eficacia del tratamiento con dapagliflozina y metformina para la reducción de las variables estudiadas y compararla con la eficacia de la monoterapia con metformina.
- Determinar el porcentaje de pacientes que con la combinación de dapagliflozina con metformina logran disminución del 5%, 10% y 15% de su peso total en un año y qué porcentaje logran disminución del 10% del exceso de peso y compararlo con el grupo con metformina en monoterapia.
- Evaluar si la combinación de dapagliflozina y metformina permite la disminución del número de fármacos utilizados para el control de comorbilidades.
- Evaluar la prevalencia de los eventos adversos más comúnmente asociados al uso de dapagliflozina en la población con diabetes o prediabetes y con obesidad grado III (infecciones del tracto genitourinario, alteraciones hidroelectrolíticas).
- Determinar las concentraciones séricas de adiponectina, resistina, IL-6, IL-10 y TNF α antes y después del tratamiento (previo a la cirugía bariátrica) y compararlas entre grupos.

Objetivo secundario

- Determinar las concentraciones séricas de la insulina y el índice de resistencia a la insulina antes y después del tratamiento (previo a la cirugía bariátrica) y compararlas entre grupos.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Ensayo clínico fase IV, controlado, aleatorizado y abierto.

Por los grupos de estudio: diseño de dos grupos paralelos.

Por la maniobra del investigador: experimental

Por las mediciones en la población: longitudinal

Por la temporalidad: prospectivo

Por la naturaleza del estudio: clínico

Por el propósito: terapéutico

Población de estudio

- Universo de estudio: pacientes con obesidad grado III en protocolo para cirugía bariátrica.
- Periodo de estudio: agosto del 2016 a agosto del 2020
- Fecha de la inclusión del último paciente: agosto 2020
- Tiempo de seguimiento de los pacientes: 1 año
- Lugar del estudio: Clínica de Obesidad del servicio de Endocrinología, Hospital de especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Plan de trabajo

- 1) Se realizó un muestreo por conveniencia de los pacientes con diagnóstico de diabetes o prediabetes de acuerdo con los criterios de la ADA (Anexo 1), que acudieron a la clínica de Obesidad de CMN SXXI en el periodo de tiempo establecido y que cumplieron con los criterios de inclusión y no exclusión. A los pacientes desde la primera valoración se les explicó que pueden ser candidatos a cirugía bariátrica (bypass o manga gástrica, dependiendo de la valoración del cirujano bariátrico), una vez que cumplan con el objetivo de pérdida del 10% del exceso de peso corporal inicial.
- 2) Debido a que los pacientes alcanzaron la pérdida de peso necesaria para el procedimiento quirúrgico en diferentes momentos del seguimiento (3, 6, 9 o 12 meses), la información clínica y bioquímica se recabó hasta la valoración previa a su cirugía. La toma de citocinas e insulina se realizó en la evaluación inicial y a los 12 meses o si fue candidato a la cirugía bariátrica (mes 3, 6 o 9), el día previo a la misma. Si el paciente durante el seguimiento requirió inicio de tratamiento con sulfonilureas o insulina (evento adverso grado 3), se recabó la información hasta la valoración previa a su inicio.
- 3) Se registró la prevalencia de las comorbilidades al inicio del estudio y el tipo y dosis de fármacos utilizados para su tratamiento (Anexo 2. Hoja de recolección de datos).

Los médicos tratantes decidieron con base en la respuesta clínica de los pacientes, las dosis y número de fármacos y registraron los cambios en la hoja de registro correspondiente.

- 4) Los pacientes se aleatorizaron por sistema de números aleatorios por cómputo y se asignaron a un grupo con tratamiento con metformina únicamente (1.7 g/día) o con metformina (1.7 g/día) y dapagliflozina a dosis de 10 mg/día. La dosis de metformina corresponde a 850 mg c/12 h, por se la que está disponible en el IMSS. Todos los pacientes recibieron tratamiento dietético y seguimiento por el servicio de Nutrición durante el estudio. El tratamiento dietético fue individualizado, ya que se basó en el peso inicial del paciente y sus hábitos alimenticios al momento de la valoración.
- 5) Una vez asignados al grupo correspondiente, los pacientes recibieron un código de identificación que se conservó a lo largo del estudio. Uno de los investigadores asignó en un sobre cerrado el número de tabletas necesarias para toma diaria durante un mes y posteriormente el número de tabletas necesarias para 3 meses.
- 6) Se realizó un periodo de rodaje (1 mes) con los fármacos a los que se han aleatorizado los pacientes para verificar tolerancia a los mismos. En este tiempo se advertirá a los pacientes el posible aumento de la uresis y la pertinencia de aumentar el consumo de líquidos.
- 7) Se registraron las variables antropométricas y bioquímicas inicialmente y a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 (Anexo 2. Hoja de recolección de datos). Un licenciado en nutrición acreditado como antropometrista nivel 1 por la ISAK (The International Society for the Advancement of Kinanthropometry) evaluó el peso en una báscula con capacidad máxima de 300 kg y precisión de 100 g; la talla mediante estadímetro y el perímetro abdominal utilizando una cinta métrica de fibra de vidrio, de acuerdo al manual de procedimientos para proyectos de nutrición del Centro de Investigación en Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública (85) y al manual de procedimientos para la toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor de la Secretaría de Salud (86) (Anexo 3. Toma de medidas clínicas y antropométricas).
- 8) La determinación de la presión arterial se realizó por una enfermera de la clínica de obesidad, mediante un baumanómetro aneroide marca Welch Allyn ADC732, registrando el promedio de dos determinaciones tomadas con diferencia de 5 minutos, de acuerdo con el manual de procedimientos para la toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor de la Secretaría de Salud (86)

(Anexo 3. Toma de medidas clínicas y antropométricas).

- 9) La determinación de insulina, adiponectina, resistina, IL-6, IL-10 y TNF α se realizó de forma inicial y en la cita previa a la cirugía (dependiendo de la respuesta de cada paciente) o al año (en caso de no lograrse la pérdida de peso). Para la cuantificación de insulina, adiponectina y resistina se utilizó la técnica de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) con un kit comercial marca Millipore; mientras que para la determinación de IL-10, IL-6 y TNF- α se utilizó inmunoanálisis con perlas magnéticas en el sistema Milliplex (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Esta evaluación se realizó en las instalaciones de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas (Anexo 4. Técnicas de laboratorio).
- 10) Se evaluó la adherencia al tratamiento, considerando el consumo del 90% del total de pastillas otorgadas, verificando que el paciente tuviera glucosuria, como efecto esperado que permite corroborar la ingestión del medicamento. Adicionalmente se solicitó a los pacientes que autoevaluaran su adherencia al tratamiento mediante el cuestionario de Morisky-Green (87) (Anexo 5). La adherencia al tratamiento se registró por uno de los investigadores que no estaba involucrado directamente en la atención de los pacientes y que asignó inicialmente el tratamiento de acuerdo con la aleatorización.
- 11) Se evaluó el apetito, la saciedad y la interpretación personal de las sensaciones de hambre, utilizando una escala visual análoga (EVA, Anexo 6). La escala fue administrada al día siguiente de la primera evaluación, pidiéndole al paciente que acudiera después del desayuno y sin haber realizado actividad física moderada previamente. La prueba consistía en contestar 6 preguntas mediante una marca en una escala de 100 mm sin graduar, cuyos extremos decían: mínimo o máximo. Los investigadores podían aclarar a qué se refería cada una de las preguntas en caso de existir dudas, pero ellos no podían contestar la escala en lugar del participante y no podían tener ningún otro tipo de comunicación mientras el participante estaba contestando. El uso de EVAs ha demostrado ser confiable y válido y ha sido utilizado en protocolos de tratamiento de obesidad, sobre todo para evaluación de diferencias antes y después del tratamiento (88).
- 12) El registro de eventos adversos y secundarios se realizó a partir del inicio de tratamiento y durante todo el estudio. Cada evento se evaluó por los investigadores y se clasificaron de acuerdo con las listas CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.03) utilizadas para la mayoría de los protocolos con

fármacos, considerando que un evento adverso grado 4 o 5 indica suspender el tratamiento, un evento grado 3 se debía someter a revisión por el equipo tratante, mientras que los grados 1 o 2 requieren registro e intervención, sin necesidad de discontinuar el estudio (Anexo 7. Lista CTCAE). Los eventos adversos se registraron en la hoja de informe de eventos (efectos/reacciones) adversos presentados en pacientes incluidos en protocolos de investigación (Anexo 8. Hoja de reporte de efectos adversos).

- 13) En concordancia con los lineamientos de la Clínica de Obesidad, aquellos pacientes que aumentaron de peso a un año de seguimiento se egresaron a su hospital de zona con recomendaciones higiénico-dietéticas.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Edad de 18 a 60 años
2. Cualquier género
3. IMC mayor o igual a 40 kg/m², en protocolo para cirugía bariátrica
4. Diagnóstico de diabetes o prediabetes de acuerdo con los criterios de la ADA
5. Pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 9. Carta de consentimiento informado)

Criterios de exclusión

1. Uso de insulina o sulfonilureas al momento de la evaluación inicial.
2. Insuficiencia renal crónica con tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73 m² SC
3. Uso de diuréticos de asa sin posibilidad de suspenderlos.
4. Enfermedades (no controladas) que predispongan a la depleción de volumen o acidosis metabólica: alcoholismo, drogadicción, insuficiencia hepática Child B, enfermedades gastrointestinales que condicionen diarrea.
5. Infecciones activas de tracto genitourinario determinadas por sintomatología clínica o examen general de orina y corroboradas con urocultivo con infección por patógeno con más de 100,000 unidades formadoras de colonias (UFC). El paciente pudo ingresar al estudio una vez resuelta la infección urinaria.
6. Uso activo de fármacos para control de peso (por ejemplo: fentermina, liraglutida u otros arGLP-1, orlistat o fármacos homeopáticos).
7. Uso actual de topiramato por cualquier indicación.

8. Pacientes con hipotiroidismo no tratado o descontrolado.
9. Mujeres embarazadas.
10. Pacientes con uso de esteroides, sin posibilidad de suspenderlos.
11. Pacientes con tabaquismo activo.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que debido al descontrol glucémico requirieron el inicio de sulfonilureas o insulina (se analizó la información hasta antes del inicio de dichos tratamientos).
2. Eventos adversos grado 4 o 5 de acuerdo con la lista de CTCAE (se analizó la información hasta la ocurrencia de dichos eventos).
3. Intolerancia a la metformina o a la dapagliflozina.
4. Pacientes que ingirieron medicamentos para el control de peso durante el estudio, indicados por médicos particulares externos (por ejemplo: fentermina, orlistat o fármacos homeopáticos); se analizó la información hasta antes del inicio de dichos tratamientos.
5. Pacientes con falta de apego a la dieta o al / los medicamentos asignados según su grupo.
6. Embarazo en algún momento del estudio.
7. Pacientes que no aceptaron firmar la carta de consentimiento informado.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia de los pacientes con diagnóstico de diabetes o prediabetes de acuerdo con los criterios de la ADA, que acudieron a la clínica de Obesidad de CMN SXXI en el periodo de tiempo establecido y que cumplieron con los criterios de selección.

Se realizó cálculo del tamaño de la muestra por diferencia de medias, tomando los datos reportados por Zhang et al. (58) sobre el control de peso con la combinación de metformina y dapagliflozina en comparación con placebo a un año de tratamiento. Se consideró que:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Asumiendo:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.80$$

$$\mu_1 = -3.6$$

$$\mu_2 = -1.1$$

$$DE = 4.22$$

$$n_2/n_1 = 2$$

Se estimó un tamaño de muestra de 38 pacientes por grupo. Considerando la pérdida del 10% de la población, se esperaba tener 41 pacientes por grupo.

Análisis estadístico

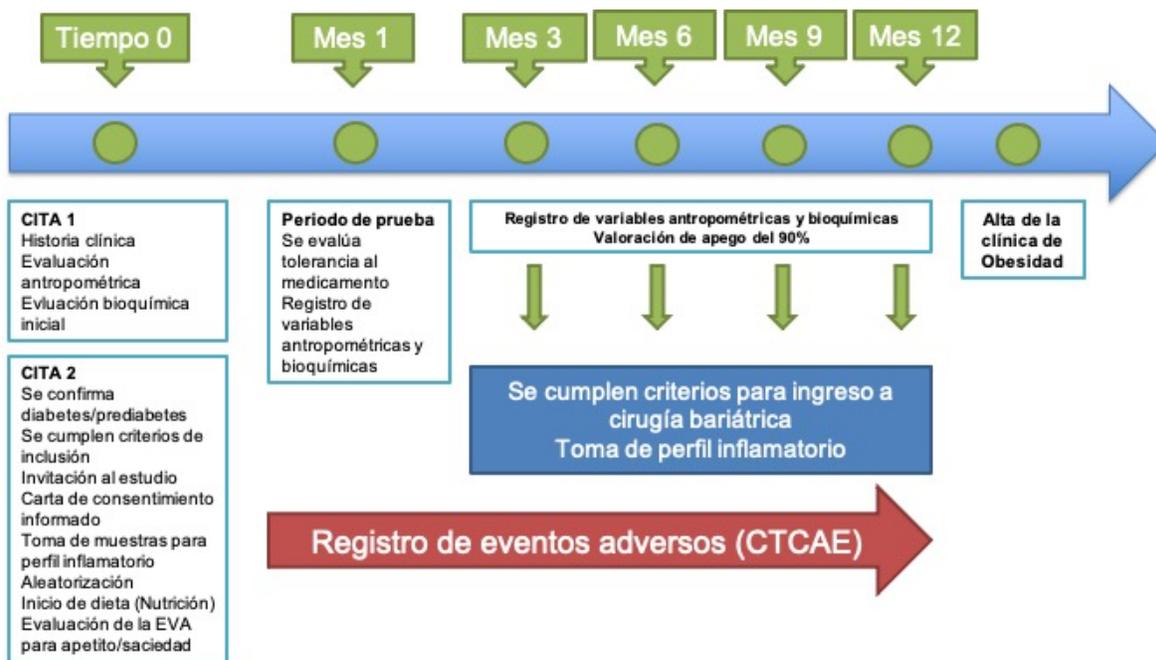
Se describieron las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con las distribuciones de los datos. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias o porcentajes. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Debido a que se contó con la información de las distintas variables cuantitativas hasta diferentes periodos de tiempo, se realizó un análisis de modelo mixto con método de máxima verosimilitud restringida (REML), así como un modelo mixto considerando efectos fijos el tratamiento asignado, el sexo y el estatus de prediabetes o diabetes y efectos aleatorios la variabilidad en la pérdida de peso a lo largo del tiempo. La comparación entre grupos se analizó con prueba post-hoc de Sidak. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher. Se definió significancia estadística con una $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 17.0 y STATA versión 11.0

Análisis por intención a tratar

De acuerdo con el protocolo de la clínica de obesidad, los pacientes tienen hasta un año desde su ingreso para lograr la pérdida del exceso de peso necesaria para ser sometidos a cirugía bariátrica. Algunos pacientes logran el objetivo planeado antes de ese tiempo, mientras que otros abandonan el tratamiento nutricional o médico necesario para el control de sus comorbilidades. En este protocolo analizaremos la información de los pacientes incluidos en el grupo correspondiente, independientemente del tiempo al que alcanzaron la pérdida de peso, si completaron o no el tratamiento médico o bien si aumentaron de peso. En el caso de que los pacientes requieran tratamiento con insulina o sulfonilureas, debido

a descontrol glucémico, la información recabada será analizada hasta la valoración previa a su inicio. Lo mismo sucederá si los pacientes reciben otros tratamientos médicos para el control de peso.

Flujograma del estudio



Definición de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Tipo de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	La metformina es una biguanida con efecto en la proteína cinasa activada por AMP, con lo que disminuye la resistencia a la insulina. Las guías de tratamiento de diabetes establecen que el tratamiento farmacológico debe iniciar con este medicamento. La dapagliflozina es un inhibidor de SGLT2 que induce glucosuria y ha sido aprobado como monoterapia en caso de	Uso de metformina en dosis de 1.7 g/día o uso de metformina en dosis de 1.7 g/día en combinación con 10 mg de dapagliflozina	0 = metformina 1 = dapagliflozina /metformina

			intolerancia a metformina, así como tratamiento de segunda y tercera línea para la diabetes.		
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1 = hombre 0 = mujer
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	metros (m)
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	kg/m²
VARIABLES DEPENDIENTES					
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	kilogramo (kg)
Porcentaje de exceso de peso perdido	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje de disminución de peso considerando el peso ideal	Se calculará con la fórmula: $(\text{peso inicial} - \text{peso final} / \text{peso inicial} - \text{peso ideal}) * 100$	%
Porcentaje de peso perdido	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje de disminución de peso considerando el peso inicial	Se calculará con la fórmula: $\text{peso inicial} - \text{peso final} / \text{peso inicial} * 100$	%
Perímetro de cintura (WC)	Cuantitativa Continua	Razón	Medida del punto medio entre la última costilla falsa y la línea	Perímetro consignado en la hoja de registro,	centímetros (cm)

			imaginaria entre las apófisis espinosas anterosuperiores	utilizando la misma cinta flexible, al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	
Glucosa	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de glucosa en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mg/dl
Insulina	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de insulina en el suero del paciente, determinada con RIA	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mU/L
HOMA-IR	Cuantitativa continua	Razón	Modelo matemático utilizado para determinar resistencia a la insulina	HOMA = $[\text{glucosa}(\text{mg/dl})/18 * \text{insulina}]/22.5$ al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	Adimensional
Hemoglobina glicada (HbA1c)	Cuantitativa Continua	Razón	Es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina, formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica, al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	%
Colesterol	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de colesterol en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de triglicéridos en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mg/dl
c-HDL	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de colesterol HDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mg/dl
c-LDL	Cuantitativa continua	Razón	Concentración de colesterol LDL calculado mediante fórmula de Friedewald	c-LDL = colesterol total – (c-HDL + triglicéridos/5) al inicio y a los meses 3, 6 y 12.	mg/dl

Presión arterial sistólica y diastólica	Cuantitativa continua	Razón	Presión que ejerce la sangre al pasar por los vasos sanguíneos	Será tomada por un solo investigador, tomando el promedio de dos determinaciones.	mmHg
Adiponectina	Cuantitativa Continua	Razón	Proteína secretada exclusivamente por el tejido adiposo, relacionada con la resistencia a la insulina	Determinación sérica mediante técnica de ELISA	pg/ml
Resistina	Cuantitativa Continua	Razón	Proteína de la familia de los RELMs, relacionada con resistencia a la insulina a nivel hepático	Determinación sérica mediante técnica de ELISA	ng/ml
Interleucina 6 (IL-6)	Cuantitativa Continua	Razón	Citocina proinflamatoria secretada por el tejido adiposo y relacionada con la resistencia a la insulina a nivel del receptor de insulina	Determinación sérica mediante técnica de perlas magnéticas por Milliplex.	pg/ml
Interleucina 10 (IL-10)	Cuantitativa continua	Razón	Citocina antiinflamatoria cuya reducción se ha vinculado con desarrollo de aterosclerosis	Determinación sérica mediante técnica de perlas magnéticas por Milliplex.	pg/ml
Factor de necrosis tumoral α (TNFα)	Cuantitativa continua	Razón	Citocina proinflamatoria liberada por macrófagos, monocitos y adipocitos, relacionada con el desarrollo de resistencia a la insulina en humanos con obesidad.	Determinación sérica mediante técnica de perlas magnéticas por Milliplex.	pg/ml
Apego al tratamiento médico	Cualitativa politómica	Ordinal	Evaluación mediante escala de Morisky-Green	Pacientes con buen apego se considera aquellos con Morisky-Green de 0-1	0 = buen apego 1 = mal apego
Apetito, saciedad e interpretación personal del hambre	Cuantitativa continua	Razón	Evaluada mediante EVA de 6 preguntas	Medida en cm y mm para cada pregunta, comparándose con el valor inicial	cm

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente protocolo se solicitó la aprobación por el Comité Nacional de Investigación del IMSS, con el folio R-2016-785-094. Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, la Ley General de Salud en Materia de

Investigación para la Salud, la normatividad institucional en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975, así como sus enmiendas, además de apearse a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confirió un riesgo mayor al mínimo a los participantes al tratarse de un ensayo clínico (Artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio, lo cual se estipuló en la hoja de consentimiento informado.

Confidencialidad: Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarían sus datos personales y se mantendría la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitó previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa (Anexo 9. Carta de consentimiento informado). Fue solicitado por el investigador principal o los coinvestigadores. Se explicó al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Forma de selección de participantes: Se incluyó a los pacientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos. Todos los investigadores que participaron en el presente estudio tienen experiencia con las estrategias empleadas durante el protocolo, así como el manejo de muestras de pacientes. El grupo de investigación incluye un investigador asociado de la UIM en Enfermedades Endocrinas, el cual realizó este protocolo para obtener el posgrado en ciencias médicas (doctorado); dos médicos endocrinólogos y un médico internista con experiencia en investigación clínica en el área obesidad; dos médicos endocrinólogos miembros de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, con experiencia en la realización de ensayos clínicos con colaboración de la industria farmacéutica y en las técnicas experimentales realizadas en el protocolo y un nutriólogo con experiencia en la toma de medidas antropométricas.

Recursos físicos y materiales. La unidad de investigación y el servicio de endocrinología cuenta con el equipo que se requirió para la realización de los procedimientos. Se obtuvo financiamiento del Fondo de Investigación en Salud del IMSS para la compra de los kits de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) y microesferas magnéticas, así como los insumos requeridos para su realización. El presupuesto obtenido se utilizó para la compra del medicamento a la industria farmacéutica (elaborado por AstraZeneca México, comprado a una farmacia al costo estipulado al tiempo de su adquisición), debido a que para el tiempo de realización del protocolo el IMSS no contaba con la inclusión en cuadro básico. La industria farmacéutica no intervino ni aportó ningún insumo para la realización del estudio.

Factibilidad: De acuerdo con el volumen de pacientes existentes en la clínica de obesidad que se encontraban en espera de cirugía y la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa se consideró factible lograr la cuota de pacientes en el tiempo determinado. Esta situación se vio afectada por la pandemia de COVID-19, como se explica en la discusión.

Los investigadores clínicos del servicio de endocrinología y de la unidad de investigación en endocrinología experimental del HE CMN SXXI, cuentan con capacitación para el manejo de pacientes con obesidad mórbida, así como para la toma de muestras y recolección de la información. La unidad de investigación cuenta con amplia experiencia en el manejo de muestras biológicas y análisis por la técnica de ELISA y han realizado otros estudios de investigación en inmunoendocrinología.

Financiamiento

Se solicitó y aprobó financiamiento para el estudio por la Coordinación de Investigación en Salud (CIS) mediante el concurso de apoyo financiero para el desarrollo de protocolos de investigación y desarrollo tecnológico sobre temas prioritarios de investigación en salud del IMSS.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

En este estudio se analizó la determinación de citocinas y hormonas en suero. La toma de muestra de sangre se realizó por el técnico responsable del área designada “Laboratorio de Endocrinología”, ubicada en el cuarto piso del edificio B del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. El técnico extrajo, centrifugó y separó el suero utilizando

guantes desechables y antes y después de la toma de muestras del día, desinfectó el área con fenol al 5%. De conformidad con la norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002 (89), una vez obtenido el suero, el tubo de plástico y el coágulo restante fueron depositados en un contenedor con bolsa roja y el material utilizado para la venopunción (aguja de Vacutainer), se depositó en un recipiente para residuos punzocortantes de 7.57 L de color rojo marca MooreBrand. Las camisas para Vacutainer fueron lavadas y desinfectadas con alcohol entre cada toma sanguínea. Tanto el contenedor con bolsa roja como el recipiente rígido para objetos punzocortantes se encontraban debidamente etiquetados y con la señal universal de residuos peligrosos biológico-infecciosos (RBPI), se llenaron hasta el 80% de su capacidad y fueron enviados a incineración cada 30 días por el servicio de recolección del Hospital, para lo cual se llenó la hoja de Envío Interno de Residuos Peligrosos (EIRP). De acuerdo a la norma NOM-CRP-001-ECOL/93 (90), se anotó que se enviaban residuos con sangre humana (clave RPNE 1.2/01) y punzocortantes usados (clave RPNE 1.2/05).

Las alícuotas de suero de 1 ml para toma de citocinas, fueron recolectadas en tubos Eppendor adecuadamente codificados y almacenadas en un espacio destinado en un ultracongelador marca Revco a -70°C en el área de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Las muestras fueron registradas y custodiadas por el investigador Dr. Moisés Mercado Atri. Las muestras fueron analizadas hasta que se colectó el tamaño total de la misma (tiempo de cuatro años) y una vez analizadas fueron desechadas en contenedor con bolsa roja con las características ya mencionadas. Lo anterior se realizó en concordancia con el Manual de Procedimientos para el manejo y control de Residuos Biológico-Infecciosos Tóxico-Peligrosos en Unidades de Atención Médica del IMSS (91).

El personal que trabaja con las microplacas para ELISA y las perlas magnéticas, utilizó bata de laboratorio, guantes y lentes para evitar el contacto de las sustancias con la piel y los ojos. Se siguieron las recomendaciones de los “Lineamientos generales recomendados para la utilización de sustancias químicas y peligrosas” del IMSS (92). Una vez utilizadas, las placas y los frascos con restos de los materiales usados para la realización de los ensayos (buffer de lavado, anticuerpos de detección, diluyentes, solución de paro) fueron depositados en un contenedor con bolsa roja y enviadas a incineración.

Finalmente, el uso de dapagliflozina se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones genitales o de vías urinarias. De acuerdo con el grado de efecto adverso codificado a la CTCAE (Anexo 7. Lista CTCAE), el paciente recibió tratamiento antibiótico de forma ambulatoria sin suspender el tratamiento, o bien se tenía contemplada su hospitalización y

suspensión en caso necesario. Esto se aclaró a los pacientes antes de la inclusión al estudio y se encontraba estipulado en la carta de consentimiento informado (Anexo 9. Carta de consentimiento informado). De igual forma, al inicio del tratamiento la depleción de volumen se ha asociado con el desarrollo de hipotensión, lo cual se advirtió a los pacientes para que incrementaran su consumo de líquidos y se verificó en el mes de rodaje de tratamiento. Como medida precautoria no se incluyeron en el estudio pacientes con potencial riesgo de deshidratación.

Se anexa la carta de bioseguridad con implicaciones (Anexo 10. Carta de bioseguridad).

RESULTADOS

Como se observa en la **Figura 1**, en el periodo de tiempo propuesto 130 pacientes con IMC >40 kg/m² aceptaron participar en el estudio, 49 fueron excluidos porque no tuvieron prediabetes ni diabetes y de los pacientes incluidos 55 tuvieron prediabetes (68%) y 26 diabetes (32%). De la población total: 64% fueron mujeres (n = 52), con edad de 43 ± 8 años, estatura de 1.62 ± 0.09 m, peso de 125.9 ± 23.8 kg, IMC de 47.3 ± 6.02 kg/m², perímetro de cintura de 131 ± 14 cm, presión arterial sistólica de 115 ± 13 mmHg, presión arterial diastólica de 82 ± 8 mmHg. El 27% tenía hipotiroidismo (n = 22), 52% hipertensión (n = 42), 26% hipertrigliceridemia (n = 21), 40% síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS, n = 32) y 15% osteoartritis (n = 12). Respecto a las variables metabólicas más relevantes, tenían una glucosa de 104 mg/dl (95 – 113 mg/dl), insulina de 28 μ U/ml (20.6 – 40.4 μ U/ml), HOMA-IR de 8.35 (4.78 – 10.82), HbA1c de 6.1% (5.8 – 6.4%), colesterol de 165 ± 30 mg/dl, triglicéridos de 151 mg/dl (113 – 204 mg/dl), colesterol HDL de 38 mg/dl (34 – 44 mg/dl), colesterol LDL de 92 ± 27 mg/dl, colesterol no-HDL de 125 ± 27 mg/dl, creatinina de 0.73 ± 0.15 mg/dl y depuración de creatinina de 108 ml/min/1.73 m² SC (98 – 116 ml/min/1.73 m² SC). Ninguno de los pacientes incluidos tenía alteraciones en los electrolitos séricos, antecedentes de infarto agudo del miocardio o angina de pecho.

Los pacientes fueron aleatorizados: 40 pacientes en el grupo de monoterapia con metformina y 41 pacientes en el grupo de dapagliflozina/metformina (**Figura 1**). Los pacientes con uso de metformina recibieron una dieta de 1550 kcal (1400 – 1800 kcal), mientras que los que recibieron metformina/dapagliflozina recibieron una dieta de 1500 kcal (1200 – 1700 kcal), p = 0.155. El 27% de los pacientes con metformina y 37% de los pacientes con dapagliflozina/metformina realizaban actividad física (> 150 min por semana); sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (p = 0.366). Se observó que los

pacientes en el grupo de dapagliflozina/metformina tenían mayor edad, prevalencia de hipertrigliceridemia, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y mayores concentraciones de glucosa en comparación con el grupo tratado solo con metformina (Tabla 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes incluidos.

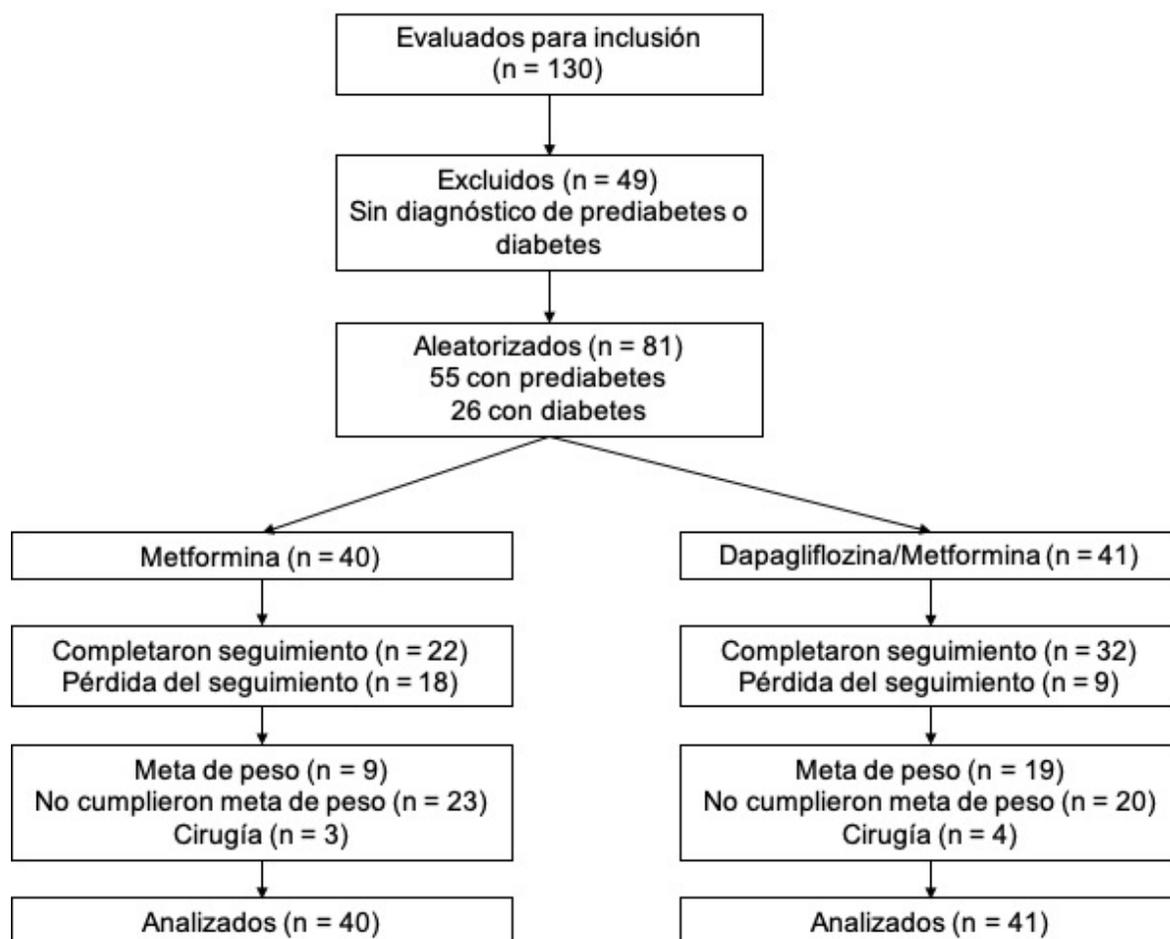


Tabla 1. Características basales de la población.

Parámetro	Metformina (n=40)	Dapagliflozina/metformina (n=41)	p*
Edad, años	40 ± 8	45 ± 8	0.009
Sexo Femenino, %	60	68	0.436
Hipotiroidismo, %	20	34	0.152
Prediabetes, %	77	59	0.068
Diabetes, %	23	42	0.068
Hipertensión, %	50	54	0.742
Hipertrigliceridemia, %	15	37	0.027
SAHOS, %	13	66	<0.001
Osteoartritis, %	10	20	0.349
Peso, kg	128.1 ± 24.9	123.7 ± 21.6	0.392
Talla, m	1.63 ± 0.09	1.61 ± 0.08	0.282
IMC, kg/m ²	45.5 (43.5 – 50.9)	45.2 (42.7 – 51.4)	0.744
Exceso de peso, kg	70.4 ± 19.4	67.9 ± 16.9	0.543
TAS, mmHg	118 ± 14	112 ± 12	0.073
TAD, mmHg	83 ± 7	80 ± 9	0.110
Perímetro de cintura, cm	131 ± 14	130 ± 14	0.694
Glucosa, mg/dl	101 ± 13	115 ± 34	0.020
Insulina, µU/ml	32.1 (20.1 – 44.5)	24.4 (20.9 – 39.1)	0.444
HOMA-IR	8.47 (4.77 – 11.15)	7.97 (4.79 – 10.79)	0.769
HbA1c, %	6.1 ± 0.47	6.4 ± 1.3	0.149
Urea, mg/dl	26.2 ± 6.4	28.1 ± 6.9	0.222
Creatinina, mg/dl	0.74 ± 0.14	0.73 ± 0.16	0.583
Depuración de creatinina, ml/min/1.73 m ²	107 ± 14	106 ± 17	0.618
CT, mg/dl	162 ± 32	168 ± 29	0.414
TAG, mg/dl	150 ± 62	178 ± 85	0.094
c-HDL, mg/dl	38 (32 – 43)	39 (34 – 44)	0.392
c-LDL, mg/dl	92 (76 – 108)	99 (71 – 109)	0.901

Donde SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, HOMA-IR: homeostatic model of assessment of insulin resistance, HbA1c: hemoglobina glicada, CT: colesterol total, TAG: triacilglicérolos, c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Los resultados se muestran como media ± DE o mediana (rangos intercuartílicos) dependiendo de su distribución. * p evaluada utilizando U de Mann-Whitney, t de Student, chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Efecto de la dapagliflozina/metformina vs. monoterapia con metformina en el peso corporal.

Tal como se observa en la **Figura 2**, al mes de tratamiento existe una disminución significativa de peso (123.7 ± 21.6 kg vs. 120.7 ± 21.1 kg, Δ 3.0 ± 2.67 kg, p<0.001) en el grupo con dapagliflozina/metformina y en el grupo con metformina (128.1 ± 24.9 kg vs. 126.2 ± 22.2 kg, Δ 3.05 ± 2.81 kg, p=0.008). No se observaron diferencias significativas entre los grupos con metformina y dapagliflozina/metformina al mes de tratamiento (p = 0.866). El porcentaje de peso perdido en el grupo tratado con dapagliflozina/metformina fue de 2.5% (0.49 – 3.4%) y en el grupo tratado con metformina fue de 2.1% (1.1 – 3.9%), p =

0.841; además, el porcentaje de exceso de peso perdido en el grupo de dapagliflozina/metformina fue de 4.7% (0.9 – 6.0%) y de 4.1% (1.7 – 6.9%) en el grupo de metformina, $p = 0.828$. El 7% de los pacientes con metformina ($n = 2$) y el 12% de los pacientes con dapagliflozina/metformina ($n = 5$) disminuyeron más del 5% de peso. El 7% de los pacientes con metformina ($n = 2$) y el 7% de los pacientes con dapagliflozina/metformina ($n = 3$) lograron perder más del 10% del exceso de peso desde el primer mes.

Después de 3 meses de tratamiento, el grupo con dapagliflozina/metformina disminuyó 5.3 ± 4.0 kg (peso promedio de 118.3 ± 20.5 kg), mientras que el grupo con metformina disminuyó 4.9 ± 3.74 kg (peso promedio de 122.7 ± 19.8 kg). Para ambos grupos la pérdida de peso fue significativa al comparar con los valores iniciales ($p < 0.001$) y con los valores del primer mes ($p < 0.001$). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento ($p = 0.950$). El porcentaje de peso perdido en el grupo tratado con dapagliflozina/metformina fue de $4.2 \pm 3.1\%$, mientras que en el grupo tratado con metformina fue de $3.8 \pm 2.8\%$, $p = 0.526$; el porcentaje de exceso de peso perdido en el grupo de dapagliflozina/metformina fue de $7.9 \pm 5.9\%$ y de $6.9 \pm 5.4\%$ en el grupo de metformina, $p = 0.495$. En este mes, 23% de los pacientes con metformina ($n = 9$) y 29% de los pacientes con dapagliflozina/metformina ($n = 12$) lograron disminuir más del 10% del exceso de peso. El 36% de los pacientes con metformina ($n = 10$) y 22% en el grupo de dapagliflozina/metformina ($n = 8$) disminuyeron más del 5% del peso. Solo en el último grupo se observó pérdida de más del 10% de peso en el 8% de los casos ($n = 3$).

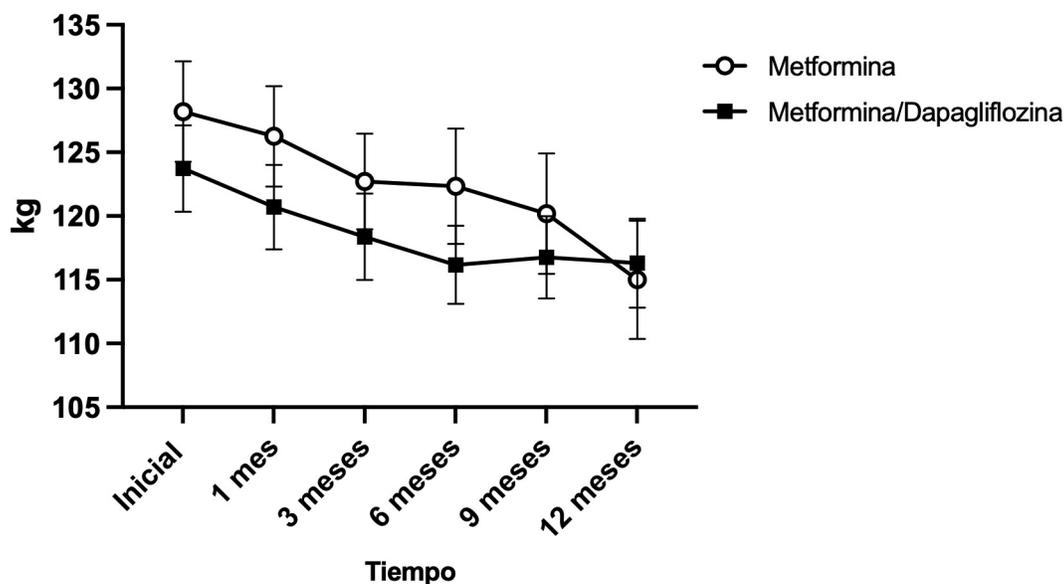
Al mes 6, el grupo con dapagliflozina/metformina disminuyó a 116.1 ± 17.8 kg (Δ con el inicial de 6.5 ± 5.6 kg, $p < 0.001$) y el grupo con metformina disminuyó a 122.3 ± 22.6 kg (Δ con el inicial de 5.7 ± 4.6 kg, $p < 0.001$). La pérdida de peso fue significativa al comparar con el mes 3 para el grupo con dapagliflozina/metformina ($p = 0.012$). No hubo diferencias entre grupos de tratamiento ($p = 0.843$). Para este mes, el porcentaje de peso perdido en el grupo de dapagliflozina/metformina fue de $5.0 \pm 4.3\%$, mientras que para el grupo de metformina fue de $4.7 \pm 3.6\%$, $p = 0.753$. Con respecto al porcentaje de exceso de peso perdido, fue de $9.2 \pm 8\%$ para el grupo de dapagliflozina/metformina y de $8.6 \pm 6.8\%$ para el grupo con metformina, $p = 0.283$. El 30% de los pacientes tratados con metformina ($n = 12$) y 39% de los pacientes tratados con dapagliflozina/metformina ($n = 16$) cumplieron con la pérdida de más del 10% del exceso de peso. El 42% del grupo con metformina ($n = 10$) y 29% ($n = 9$) del grupo dapagliflozina/metformina perdieron más del 5% de peso, mientras que 8% del

grupo con metformina (n = 2) y 16% del grupo con dapagliflozina/metformina (n = 5) perdieron más del 10% de peso.

En el noveno mes, el peso del grupo con dapagliflozina/metformina fue de 117 ± 18.4 kg (Δ con el inicial de 5 kg [0.9 – 8.8 kg], $p < 0.001$) y el peso del grupo con metformina fue de 120.1 ± 22.6 kg (Δ con el inicial de 7.4 kg [3.2 – 11 kg], $p < 0.001$). La pérdida de peso no fue significativa en comparación con el sexto mes para ninguno de los grupos ($p = 0.991$ para dapagliflozina/metformina y $p = 0.061$ para metformina). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento ($p = 0.221$). El porcentaje de peso perdido para el grupo de dapagliflozina/metformina fue de 3.9% (0.9 – 6.9%) y para el grupo de metformina fue de 6.2% (3.1 – 8.6%), $p = 0.499$; mientras que el porcentaje de exceso de peso perdido fue de 7.4% (1.7 – 12.6%) para el grupo de dapagliflozina/metformina y 12.1% (4.6 – 15.1%) para el grupo de metformina, $p = 0.199$. El 43% de los pacientes con metformina (n = 17) y 42% de los pacientes con dapagliflozina/metformina (n = 17) perdieron más del 10% del exceso de peso. El 57% de los pacientes con metformina (n = 13) y 29% de los pacientes con dapagliflozina/metformina (n = 9) perdieron más del 5% de peso; mientras que el 4% de los pacientes con metformina (n = 1) y 10% de los pacientes con dapagliflozina/metformina perdieron más del 10% del peso (n = 3). Solo un paciente (3%) en este último grupo perdió más del 15% de peso.

Finalmente, al mes 12 el promedio del peso en el grupo de dapagliflozina/metformina fue de 118.6 ± 18.5 kg (Δ con el inicial de 5.6 kg [1.1 – 9.0 kg], $p < 0.001$) y en el grupo de metformina fue de 115 ± 20.2 kg (Δ con el inicial de 6 kg [4.0 – 9.1 kg], $p < 0.001$). La pérdida de peso fue significativa en comparación con el mes 6 y el mes 9 solo para el grupo con metformina ($p = 0.007$ y $p = 0.019$, respectivamente). El porcentaje de peso perdido para el grupo de dapagliflozina/metformina fue de 4.5% (0.6 – 6.4%) y para metformina fue de 5.9% (3.3 – 8.4%), $p = 0.458$. El porcentaje de exceso de peso perdido fue de 8.8% (1.2 – 11.0%) para el grupo de dapagliflozina/metformina y de 11.9% (5.8 – 15.3%) para el grupo de metformina, $p = 0.280$. El 51% de los pacientes con dapagliflozina/metformina (n = 21) y 43% de los pacientes con metformina (n = 17) lograron disminuir más del 10% del exceso de peso. Tampoco hubo diferencias en la pérdida de peso entre grupos. El 33% de los pacientes con metformina (n = 6) perdió más del 5% de peso y 22% (n = 4) perdió más del 10% de peso. En el caso del grupo de dapagliflozina/metformina, el 32% (n = 15) perdió más del 5% de peso, 11% perdió más del 10% de peso y 4% perdió más del 15%.

Figura 2. Comparación del efecto sobre peso de dapagliflozina/metformina y metformina



Mediante el modelo mixto se evaluó si factores como la edad, el sexo, diagnóstico de prediabetes o diabetes, frecuencia de hipertrigliceridemia y SAHOS o las concentraciones de glucosa iniciales habían influido en la pérdida de peso observada entre grupos, sin encontrarse interferencia de ninguna de estas variables ($p > 0.05$).

Efecto de la dapagliflozina/metformina vs. monoterapia con metformina en el IMC y perímetro de cintura.

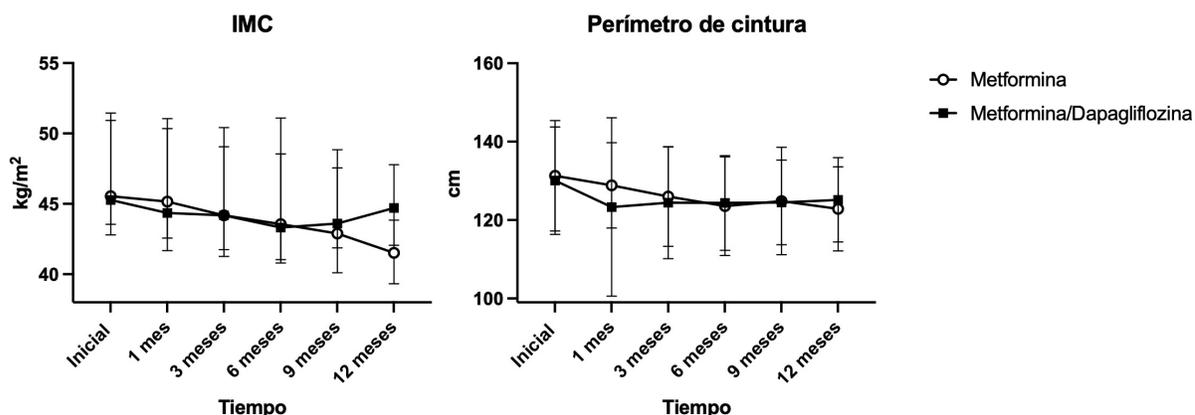
En comparación con el inicial (45.2 kg/m^2 [$42.7 - 51.4 \text{ kg/m}^2$]), el IMC de los pacientes con dapagliflozina/metformina disminuyó al mes de tratamiento a 44.3 kg/m^2 ($41.6 - 50.3 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$; a los 3 meses a 44.1 kg/m^2 ($41.2 - 49.0 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$; a los 6 meses a 43.3 kg/m^2 ($41.0 - 48.5 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$; a los 9 meses a 43.7 kg/m^2 ($41.8 - 47.6 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$ y a los 12 meses a 45.4 kg/m^2 ($42.4 - 47.9 \text{ kg/m}^2$), $p = 0.001$. Solo hasta el tercer mes la pérdida de peso fue significativa en comparación con el mes 1 ($p < 0.001$). No existieron diferencias entre los meses posteriores (mes 3 y 6, $p = 0.212$; mes 6 y 9, $p = 0.755$; mes 9 y 12, $p = 0.888$). En el grupo de metformina, de un IMC inicial de 45.5 kg/m^2 ($43.5 - 50.9 \text{ kg/m}^2$), al mes se disminuyó a 45.1 kg/m^2 ($42.5 - 51.0 \text{ kg/m}^2$), $p = 0.008$; a los 3 meses a 44.1 kg/m^2 ($41.7 - 50.4 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$; a los 6 meses a 43.5 kg/m^2 ($40.8 - 51.1 \text{ kg/m}^2$), $p = 0.023$; a los 9 meses a 42.8 kg/m^2 ($40.1 - 48.8 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$ y a los 12 meses a 41.5 kg/m^2 ($39.3 - 43.8 \text{ kg/m}^2$), $p < 0.001$. La disminución del IMC fue significativa al comparar el

mes 1 con el 3 ($p = 0.003$), el mes 6 con el 9 ($p = 0.015$) y el mes 9 con el 12 ($p = 0.017$); sin encontrarse diferencias entre el mes 3 y 6 ($p = 0.983$). No hubo diferencias entre grupos de tratamiento en ninguno de los meses. **Figura 3.**

En cuanto a los perímetros de cintura, el grupo con dapagliflozina/metformina inicio con 130 ± 14 cm y al mes fue de 123 ± 23 cm, $p = 0.181$; a los 3 meses de 124 ± 14 cm; a los 6 meses de 124 ± 12 cm; a los 9 meses de 124 ± 11 cm y a los 12 meses de 125 ± 11 cm, $p < 0.001$. Excepto por el primer mes, al comparar contra el inicial, la disminución de cintura fue significativa para cada uno de los meses ($p < 0.001$), pero no fue significativa entre los meses ($p > 0.999$). Mientras que en el grupo de metformina que inició con un perímetro de cintura de 131 ± 14 cm, al mes fue de 129 ± 11 , $p = 0.294$; a los 3 meses fue 126 ± 13 , a los 6 meses fue 124 ± 13 , a los 9 meses fue 125 ± 14 y a los 12 meses fue 123 ± 11 cm. También en este grupo la disminución de cintura fue significativa ($p < 0.001$) al compararse con el valor inicial (excepto por el primer mes), pero solo fue significativa entre el mes 1 y el 3 ($p = 0.022$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Figura 3.

Figura 3. Comparación del efecto sobre el índice de masa corporal y perímetro de cintura de dapagliflozina/metformina y metformina



Efecto de dapagliflozina/metformina vs. monoterapia con metformina sobre la presión arterial y los parámetros metabólicos.

En la **tabla 2 y 3** se muestran los cambios en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, así como los parámetros bioquímicos iniciales y a los meses 3, 6 y 12 en los pacientes con dapagliflozina/metformina y metformina. Se observa que, al comparar contra

el parámetro inicial, la HbA1c disminuyó significativamente a los 6 y 9 meses en el grupo de dapagliflozina/metformina y a los 3 y 12 meses en el grupo con metformina; mientras que la creatinina se incrementó a los 3 y 12 meses en el grupo con dapagliflozina/metformina y el c-HDL aumentó a los 6 meses en el grupo con metformina.

No se observaron diferencias entre las concentraciones iniciales y finales de insulina en el grupo tratado con dapagliflozina/metformina (24.4 μ U/ml [20.9 – 39.1 μ U/ml] vs. 24.5 μ U/ml [15.1 – 47.5 μ U/ml], $p = 0.3671$) ni en el grupo con metformina (32.1 μ U/ml [20.1 – 44.5 μ U/ml] vs. 18.2 μ U/ml [13.7 – 30.1 μ U/ml], $p = 0.947$); ni al comparar entre tratamientos ($p = 0.268$). Tampoco se observaron diferencias entre el HOMA-IR inicial y final en ambos grupos (dapagliflozina/metformina: 7.97 [4.79 – 10.79] vs 7.93 [3.63 – 14.59], $p = 0.937$; metformina: 8.4 [4.77 – 11.15] vs. 3.86 [3.44 – 8.85], $p = 0.652$) o entre grupos ($p = 0.668$).

Al comparar entre tratamientos, se observó que la presión arterial sistólica es menor en el grupo con dapagliflozina/metformina a los 3 meses (diferencia de medias de 8.28 mmHg [0.73 – 15.8 mmHg], $p = 0.025$). No se observaron otras diferencias en el resto de las variables a lo largo del tiempo o entre tratamientos.

Tabla 2. Efecto de dapagliflozina/metformina sobre la presión arterial y parámetros bioquímicos

Parámetro	Inicial n = 41	Mes 3 n = 37	Mes 6 n = 34	Mes 9 n = 31	Mes 12 n = 28
TAS, mmHg	112 \pm 12	110 \pm 11	111 \pm 9	111 \pm 12	119 \pm 11
TAD, mmHg	80 \pm 9	79 \pm 8	77 \pm 8	79 \pm 9	81 \pm 7
Glucosa, mg/dl	105 (98 – 121)	102 (91 – 109)	95 (89 – 111)	101 (91 – 109)	95 (91 – 110)
HbA1c, %	6.4 \pm 1.3	6.2 \pm 1.4	6.0 \pm 0.7^a	6.0 \pm 0.9^b	6.1 \pm 0.8
Urea, mg/dl	28.1 \pm 6.9	31.5 \pm 9.8	30.2 \pm 10.5	31.5 \pm 7.5	30 \pm 8.1
Creatinina, mg/dl	0.73 \pm 0.16	0.79 \pm 0.19^c	0.76 \pm 0.23	0.78 \pm 0.19	0.77 \pm 0.15^d
Depuración de creatinina, ml/min/1.73 m ²	106 \pm 17	102 \pm 16	103 \pm 19	102 \pm 18	102 \pm 15
CT, mg/dl	168 \pm 29	162 \pm 41	168 \pm 30	180 \pm 36	170 \pm 28
TAG, mg/dl	156 (121 – 210)	163 (129 – 191)	153 (113 – 182)	142 (125 – 186)	143 (124 – 176)
c-HDL, mg/dl	40 \pm 9	40 \pm 8	42 \pm 10	48 \pm 22	41 \pm 9
c-LDL, mg/dl	91 \pm 28	91 \pm 26	94 \pm 26	101 \pm 34	97 \pm 28

Comparando con valores iniciales: ^a $p = 0.008$, ^b $p = 0.001$, ^c $p = 0.027$, ^d $p = 0.028$. Evaluación mediante modelo de efectos mixtos con análisis post-hoc de Sidak.

Tabla 3. Efecto de metformina sobre la presión arterial y parámetros bioquímicos

Parámetro	Inicial n = 40	Mes 3 n = 28	Mes 6 n = 25	Mes 9 n = 23	Mes 12 n = 19
TAS, mmHg	118 ± 14	119 ± 11	115 ± 13	113 ± 13	114 ± 10
TAD, mmHg	83 ± 7	79 ± 15	80 ± 7	77 ± 7	77 ± 7
Glucosa, mg/dl	103 (93 – 110)	102 (91 – 109)	96 (89 – 108)	101 (92 – 112)	91 (86 – 98)
HbA1c, %	6.1 ± 0.4	5.9 ± 0.4^a	5.9 ± 0.5	5.9 ± 0.3	5.8 ± 0.4^b
Urea, mg/dl	26.2 ± 6.4	26.7 ± 7.4	27.2 ± 6.1	29.4 ± 8.3	28.6 ± 8.5
Creatinina, mg/dl	0.74 ± 0.14	0.72 ± 0.15	0.72 ± 0.14	0.76 ± 0.16	0.73 ± 0.12
Depuración de creatinina, ml/min/1.73 m ²	107 ± 14	110 ± 15	109 ± 16	107 ± 15	108 ± 17
CT, mg/dl	162 ± 32	164 ± 31	173 ± 29	174 ± 32	169 ± 26
TAG, mg/dl	137 (105 – 198)	153 (107 – 213)	144 (135 – 185)	125 (100 – 172)	152 (110 – 208)
c-HDL, mg/dl	38 ± 9	41 ± 10	42 ± 10^c	42 ± 9	41 ± 9
c-LDL, mg/dl	93 ± 27	91 ± 25	99 ± 26	106 ± 30	98 ± 23

Comparando con valores iniciales: ^a p = 0.001, ^b p = 0.036, ^c p = 0.026. Evaluación mediante modelo de efectos mixtos con análisis post-hoc de Sidak.

Debido al potencial efecto en la dinámica de líquidos de los iSGLT2, se evaluaron los cambios en las concentraciones de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio. No hubo diferencias intragrupo (al comparar entre tratamientos) ni intergrupo (al evaluar los cambios a lo largo del tiempo).

Evaluación de los cambios en el apetito al utilizar dapagliflozina/metformina y metformina.

En la **tabla 4 y 5** se presentan los puntajes para cada pregunta relacionada con el apetito, la saciedad y la interpretación personal de las sensaciones de hambre, evaluada mediante una EVA a lo largo del tiempo.

Comparando el valor inicial con el final, en el grupo de dapagliflozina/metformina se observa que disminuye el hambre, aumenta la saciedad, disminuye el impulso a comer y ligeramente el deseo de comer y la percepción de cantidad de alimentos que se pueden comer, pero aumentan los pensamientos relacionados con comida. Para el grupo con metformina disminuye discretamente el hambre, la saciedad, la percepción de cantidad de alimentos que se puede comer, disminuye el deseo e impulso de comer, pero aumentan los pensamientos relacionados con comida. Sin embargo, esto no fue diferente entre grupos de tratamiento en ninguno de los periodos de tiempo ni al comparar cada uno de los meses con el valor inicial.

Tabla 4. Puntajes de la escala visual análoga en el grupo tratado con metformina

Pregunta	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
¿Qué tanta hambre siente?	5.1 (2.0 – 7.6)	4.7 (3.2 – 6.6)	4.7 (2.8 – 7.0)	4.6 (2.3 – 5.5)	5.0 (2.3 – 6.8)
¿Qué tan saciado se siente?	7.4 (5.2 – 8.5)	6.5 (4.6 – 8.2)	6.3 (5.2 – 7.8)	6.0 (3.5 – 8.3)	5.4 (4.6 – 8.2)
¿Qué tan fuerte es su deseo de comer?	5.1 (2.3 – 8.1)	3.7 (1.6 – 7.0)	4.8 (2.2 – 6.6)	4.4 (1.4 – 6.0)	4.0 (1.4 – 6.5)
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	4.4 (1.1 – 7.0)	5.1 (2.3 – 6.1)	4.4 (1.4 – 5.0)	4.5 (2.1 – 5.3)	4.2 (2.9 – 6.2)
¿Cuánto es su impulso de comer?	4.6 (2.1 – 6.9)	3.5 (1.8 – 6.2)	3.8 (0.9 – 4.9)	3.5 (1.2 – 5.5)	3.1 (0.9 – 6.7)
¿Cuánto ocupan en su mente los pensamientos relacionados a la comida?	3.8 (1.8 – 6.4)	3.2 (1.1 – 4.6)	3.9 (1.6 – 5.2)	3.3 (1.0 – 5.3)	4.2 (1.1 – 5.4)

Los resultados se presentan como media (rangos intercuartílicos) de los puntajes.

Tabla 5. Puntajes de la escala visual análoga en el grupo tratado con dapagliflozina/metformina

Pregunta	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
¿Qué tanta hambre siente?	4.9 (2.1 – 6.2)	4.6 (3.0 – 5.4)	4.8 (2.8 – 5.8)	4.2 (2.3 – 5.0)	3.7 (1.5 – 5.2)
¿Qué tan saciado se siente?	4.9 (3.7 – 6.8)	7.1 (5.2 – 8.4)	5.1 (3.6 – 7.7)	6.7 (4.0 – 7.6)	7.1 (3.3 – 8.0)
¿Qué tan fuerte es su deseo de comer?	3.3 (2.4 – 5.7)	4.5 (2.2 – 5.7)	4.5 (2.0 – 5.3)	3.3 (1.7 – 4.6)	2.9 (1.8 – 5.0)
¿Qué tanto cree que pueda comer en este momento?	4.0 (2.5 – 5.3)	2.9 (1.2 – 4.6)	4.0 (2.5 – 5.1)	3.5 (1.6 – 4.5)	3.7 (2.1 – 5.0)
¿Cuánto es su impulso de comer?	3.8 (1.7 – 5.1)	3.5 (1.9 – 5.0)	4.1 (2.4 – 5.4)	3.2 (1.6 – 5.2)	2.8 (2.2 – 4.5)
¿Cuánto ocupan en su mente los pensamientos relacionados a la comida?	1.4 (1.0 – 4.2)	3.0 (0.8 – 4.7)	3.6 (1.7 – 4.8)	2.7 (1.2 – 4.3)	3.0 (2.1 – 3.9)

Los resultados se presentan como media (rangos intercuartílicos) de los puntajes.

Efecto de dapagliflozina/metformina vs. metformina en las concentraciones de citocinas.

En la **figura 4** se muestra la diferencia entre las concentraciones de citocinas por grupo de tratamiento. Al comparar las concentraciones iniciales con las finales (última determinación evaluada o evaluación prequirúrgica), se observa que en el grupo tratado con metformina no hay cambios significativos en la concentración de IL-10 (3.09 pg/ml [1.66 – 13.29 pg/ml] vs. 4.06 pg/ml [1.66 – 8.35 pg/ml]), $p > 0.999$, IL-6 (9.16 pg/ml [4.36 – 20.26 pg/ml] vs. 6.43 pg/ml [4.38 – 23.65 pg/ml]), $p = 0.998$, TNF- α (11.34 pg/ml [8.61 – 14.44 pg/ml] vs. 10.02

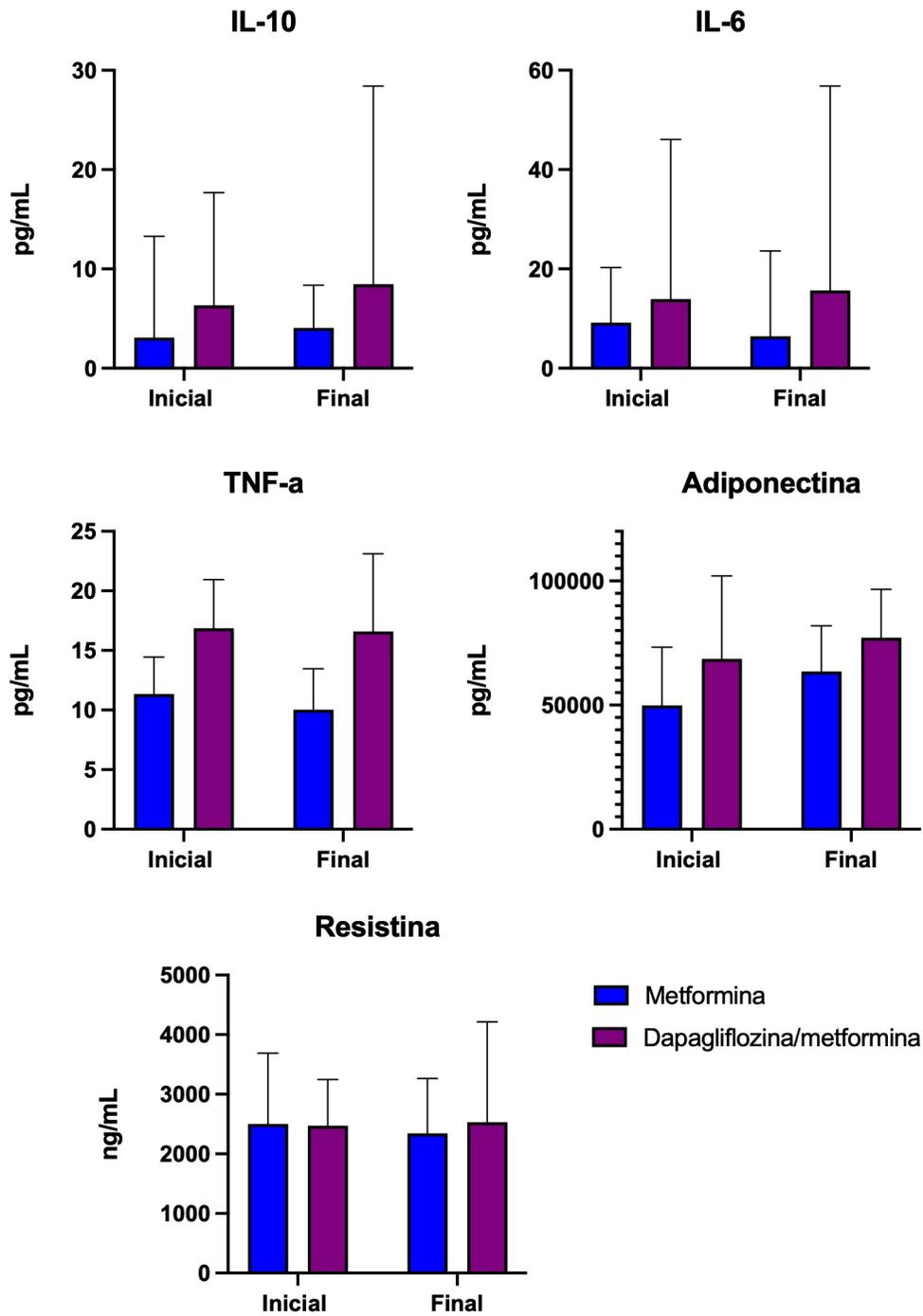
pg/ml [8.35 – 13.46 pg/ml], $p = 0.474$), resistina (2503.75 pg/ml [1707.67 – 3691.30 pg/ml] vs. 2344.98 pg/ml [1925.60 – 3263.47 pg/ml], $p = 0.934$) o adiponectina (49880.4 ng/ml [35824.5 – 73390.2 ng/ml] vs. 63587.4 ng/ml [39261.4 – 81996.9 ng/ml], $p = 0.622$). En el grupo de dapagliflozina/metformina, tampoco se observaron diferencias en IL-10 (6.34pg/ml [2.44 – 17.67 pg/ml] vs. 8.46 pg/ml [2.90 – 28.40 pg/ml], $p = 0.250$), IL-6 (13.89 pg/ml [6.81 – 46.06 pg/ml] vs. 15.69 pg/ml [6.71 – 56.80 pg/ml], $p = 0.296$), TNF- α (16.85 pg/ml [11.68 – 20.94 pg/ml] vs. 16.59 pg/ml [11.55 – 23.11 pg/ml], $p = 0.700$), resistina (2468.2 pg/ml [1912.7 – 3245.6 pg/ml] vs. 2526.02 pg/ml [1962.46 – 4210.42 pg/ml], $p = 0.2719$) ni adiponectina (68604.3 ng/ml [43943.1 – 102091 ng/ml] vs. 77119.2 ng/ml [59033.8 – 96640.6 ng/ml], $p = 0.343$).

Seguridad de dapagliflozina/metformina

En el grupo de pacientes tratados con metformina se reportó al mes una infección genitourinaria (IGU, 3.8%) y cuatro leucociturias asintomáticas (15.4%); a los 3 meses 3 leucociturias asintomáticas (13%) y una cetonuria (4.3%); a los 6 meses una IGU (6.3%), una cetonuria (2.5%), una proteinuria (6.3%); a los 9 meses una IGU (6.7%), una cetonuria (6.7%), una proteinuria (6.7%) y una leucocituria asintomática (6.7%) y a los 12 meses una proteinuria (8.3%). En el grupo de dapagliflozina/metformina al primer mes se reportó tres IGU (9.7%), dos cetonurias (6.5%), dos proteinurias (6.5%) y cuatro leucociturias asintomáticas (12.9%); a los 3 meses se reportó cinco IGU (14.3%), una cetonuria (2.9%), 3 proteinurias (8.6%) y siete leucociturias asintomáticas (20%); a los 6 meses se presentaron dos IGU (8.3%), tres proteinurias (12.5%) y cinco leucociturias asintomáticas (20.8%); a los 9 meses se presentaron tres IGU (12.5%), dos cetonurias (8.3%), cuatro proteinurias (16.7%) y cuatro leucociturias (16.7%) y a los 12 meses se reportó una IGU (5.3%), una proteinuria (5.3%) y dos leucociturias asintomáticas (10.5%). Las infecciones genitourinarias reportadas fueron vulvovaginitis (80%) y balanitis (20%). Todos los eventos infecciosos observados fueron catalogados por el grupo de investigadores como categoría 2 del CTCAE, requiriendo tratamiento ambulatorio con antibiótico. No se reportó ningún caso de cetoacidosis. Solo un paciente en el grupo de dapagliflozina/metformina requirió tratamiento de rescate con sulfonilureas por un periodo de tres meses y posteriormente con insulina por un periodo de tres meses debido al descontrol glucémico reportado. No existieron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre grupos de tratamiento en ninguno de los meses evaluados; sin embargo, al evaluar el número total de

eventos adversos, se observó mayor de IVUs en el grupo de dapagliflozina/metformina vs. metformina (14 vs. 3, $p = 0.005$), confiriendo una razón de riesgo de 6.64 (1.73 – 25.4).

Figura 4. Efecto de dapagliflozina/metformina y metformina en el perfil inflamatorio.



Adherencia al tratamiento.

Al mes de tratamiento el 84% de los pacientes del grupo con metformina y 87% de los pacientes del grupo de dapagliflozina/metformina tuvieron buen apego al tratamiento ($p = 0.582$); a los tres meses, 77% de los pacientes del grupo con metformina reportó buen apego al tratamiento y 80% del grupo con dapagliflozina/metformina ($p = 0.437$); a los 6 meses, 79% de los pacientes con metformina y 85% de los pacientes con dapagliflozina/metformina reportó buen apego al tratamiento ($p = 0.295$); a los 9 meses 91% de los pacientes con metformina y 90% de los pacientes con dapagliflozina/metformina tuvo buen apego a tratamiento ($p = 0.593$) y a los 12 meses, 94% de los pacientes con dapagliflozina/metformina y 93% de los pacientes con metformina reportó buen apego a tratamiento ($p = 0.948$).

Ocho pacientes del grupo con metformina y dos pacientes del grupo con dapagliflozina/metformina suspendieron su seguimiento en la clínica de obesidad desde el primer mes. Diez pacientes del grupo de metformina y 6 del grupo con dapagliflozina/metformina perdieron seguimiento en los meses subsecuentes. El 57.5% de pacientes en el grupo de metformina ($n = 23$) y 48.8% de pacientes en el grupo dapagliflozina/metformina ($n = 20$) no cumplieron meta de pérdida de peso al año ($p = 0.432$). Debido a la pandemia de COVID-19 con suspensión de cirugías programadas y cierre parcial de la clínica de Obesidad, al término del periodo de evaluación solo el 7.5% de pacientes ($n = 3$) en el grupo de metformina y 9.8% ($n = 4$) en el grupo dapagliflozina/metformina habían sido operados de bypass gástrico ($p = 1.0$).

DISCUSIÓN

La mayor parte de los estudios que han evaluado el efecto de los iSGLT2 sobre parámetros glucémicos, reportan efecto sobre la pérdida de peso, perímetro de cintura, triacilgliceroles y presión arterial. En noviembre del 2018 se publicaron los resultados del estudio DECLARE, un ensayo clínico, controlado y aleatorizado en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo para aterosclerosis, realizado en 882 sitios en 33 países cuyo objetivo principal era evaluar la seguridad cardiovascular (eventos cardiovasculares mayores) del tratamiento con dapagliflozina (10 mg) vs. placebo. Un total de 17,160 pacientes fueron incluidos en el estudio y seguidos por una mediana de 4.2 años (3.9 – 4.4 años). Las características basales en este grupo fueron 82% con uso de metformina, una media de HbA1c de $8.3 \pm$

1.2%, edad de 63.9 ± 6.8 años, 37% mujeres y se incluyeron pacientes de Latinoamérica (11%). La conclusión de este estudio fue que el uso de dapagliflozina no se asoció con el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores y como efecto benéfico se observó menores tasas de muerte por causa cardiovascular (17% reducción del riesgo relativo, RRR) y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (27% RRR) (93). Poco después, en un análisis post-hoc de dicho estudio, se observó que el uso de dapagliflozina disminuyó en 47% el RRR de eventos renales, definidos como la combinación de disminución sostenida de más del 40% en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe <60 ml/min/1.73 m²SC), el desarrollo de enfermedad renal terminal (definido como TFGe <15 ml/min/1.73 m²SC o la necesidad de terapia de sustitución con diálisis o hemodiálisis) o muerte por causas renales; además de que aumentó la probabilidad de mejorar de macro a micro o normoalbuminuria o de micro a normoalbuminuria y bajó la probabilidad del deterioro de normo a micro o macroalbuminuria (94).

Estos resultados condujeron a la realización de estudios específicos como el DAPA-CKD, que incluyó a 4304 participantes con o sin diabetes, con TFGe de 25 – 75 ml/min/1.73 m²SC o relación albúmina/creatinina urinaria (UACR) de 200 – 5000 mg/g, con uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de aldosterona, quienes fueron aleatorizados a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo por hasta 30 meses. El resultado principal de este estudio fue la disminución del 39% en el RRR del resultado primario compuesto, definido como disminución sostenida de TFGe $\geq 50\%$, desarrollo de ERT, fallecimiento renal o CV, independientemente del tener o no diabetes (36% RRR y 50%, respectivamente) (95). Además, se observó con el uso de dapagliflozina una disminución en la TFGe desde la semana 2, con ralentización de la disminución desde el primer año hasta el final del estudio, cuando se observó que era menor en comparación con placebo. Esto podría explicar el discreto aumento en la concentración de creatinina observado en nuestro estudio, pero no coincide al no observarse cambios en la TFGe. En un análisis post-hoc, se observó que el riesgo de disminución en la TFGe disminuye con el uso de dapagliflozina en todas las categorías de riesgo (bajo riesgo definido como TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m²SC con UACR < 30 mg/g; riesgo moderado definido como TFGe 45 a <60 ml/min/1.73 m²SC y UACR <30 mg/g o TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m²SC con UACR 30 a 300 mg/g; y alto riesgo definido como TFGe de 30 a <45 ml/min/1.73 m²SC y UACR <30 mg/g o TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m²SC con UACR >300 mg/g) (96).

Por otro lado, en el estudio DAPA-HF, que incluyó a 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca con estadios de la New York Heart Association II-IV y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 40%, dapagliflozina demostró una RRR del 26% en el criterio principal de valoración compuesto de fallecimiento por causas cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo, cuando se agregó al tratamiento estándar (HR, 0.74; IC del 95%, 0.65-0.85) (97). Este beneficio persistió independientemente de tener o no diabetes. Debido a la relevancia de estos resultados, en la actualidad los iSGT2 se han posicionado como primera opción terapéutica en las guías de práctica clínica, cuando existe insuficiencia cardíaca, disminución de la TFGe o albuminuria, independientemente de la HbA1c inicial o el uso de metformina; o bien, como opción terapéutica en combinación con metformina, cuando se busca controlar más eficazmente la glucosa, con beneficios intermedios en el peso corporal (12).

Con respecto al objetivo principal del estudio, no se observó diferencias significativas en la pérdida de peso entre los grupos con dapagliflozina/metformina y monoterapia con metformina a lo largo del tiempo. Se observó que desde el primer mes los pacientes en tratamiento con dapagliflozina/metformina pierden 3 ± 2.67 kg de peso. Esta cifra es mayor a la reportada por Wilding et al. en un estudio retrospectivo en 435 pacientes en tratamiento dual con dapagliflozina/metformina, en donde se observó una pérdida de peso de 2.6 kg (2.3 – 2.9 kg) 14 a 90 días después del inicio del tratamiento (98). A los 3 meses del tratamiento, los pacientes en tratamiento con dapagliflozina de nuestro estudio han perdido 5.3 kg de peso y 1.1 kg/m^2 de IMC y a los 6 meses 6.5 kg de peso y 1.9 kg/m^2 de IMC. Esta diferencia es mayor a la observada por Wilding et al. en donde los pacientes con la combinación dapagliflozina/metformina perdieron 4.3 kg (3.8 – 4.7 kg) después de 91-108 días del inicio de tratamiento y 4.6 kg (4 – 5.2 kg) después de 180 días. Schork et al. realizaron un estudio de composición corporal en donde se incluyeron 9 pacientes a los que se les indicó dapagliflozina 10 mg por día por 6 meses (99). Después de este periodo de tiempo, se observó una disminución de 2.6 kg de peso (1.5 – 9.3 kg) y disminución de 0.9 kg/m^2 ($0.4 - 3.3 \text{ kg/m}^2$) de IMC, cifras menores a las reportadas en nuestro estudio. Por otra parte, Calapkulu et al. realizaron un análisis retrospectivo de 31 pacientes a quienes se les había iniciado tratamiento con dapagliflozina en los últimos 6 meses y de forma similar encontraron que los pacientes tuvieron una pérdida de peso de 3.3 ± 2.5 kg a los 3 meses y 4.2 ± 3 kg a los 6 meses; mientras que la disminución en IMC reportada fue de $1.3 \pm 1 \text{ kg/m}^2$ a los 3 meses y de $1.6 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$ a los 6 meses (100). Finalmente, al compararlo

con el estudio DECLARE, donde los pacientes en tratamiento con dapagliflozina iniciaron con un peso promedio de 91 kg con IMC de $32.1 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$ y tuvieron disminución de peso al final de estudio de 1.8 kg (1.7 – 2 kg); y con el estudio DAPA-HF donde los pacientes tenían un IMC promedio de $28.2 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ y tuvieron disminución de peso de 0.88 ± 3.86 kg, es menor al promedio de disminución de peso alcanzado en cualquier punto en nuestro estudio, siendo mínimo de 3.0 kg al mes y hasta 6.5 kg a los 6 meses. Sin embargo, en el estudio DECLARE, de los pacientes que fueron aleatorizados a dapagliflozina, el 9.5% recibió tratamiento con arGLP-1, 41.6% eran usuarios de insulina y 42% de sulfonilureas; mientras que en el estudio DAPA-HF, solo el 50.8% usaban metformina, 1.1% arGLP-1, 23% sulfonilureas y 27.6% insulina, lo que pudo haber mitigado o exacerbado su efecto en la disminución de peso. Además, es necesario considerar que estos estudios incluyeron únicamente a pacientes con obesidad grado I y II y que algunos de ellos solo se realizaron con monoterapia con dapagliflozina.

Existen algunos estudios que han evaluado el efecto de la administración de dapagliflozina en pacientes con prediabetes. El estudio PRE-D realizado en Dinamarca, incluyó a 120 participantes aleatorizados a cuatro intervenciones por 13 semanas (con periodo de seguimiento a 26 semanas): dapagliflozina (10 mg/día); metformina (850 mg c/12 h); ejercicio (30 min/semana, 5 veces por semana) o dieta. Su objetivo primario fue la disminución de las excursiones glucémicas medidas con monitoreo continuo de glucosa y como objetivo secundario se encuentra la pérdida de peso (40). Al final del estudio, se observó una disminución de 17.1% en el MAGE de los participantes tratados con dapagliflozina (n = 30), sin cambios en el resto de los grupos. En el grupo con dapagliflozina y metformina, se observó una disminución de peso menor al 1% (peso inicial en el grupo con dapagliflozina de $103.7 \pm 17.6 \text{ kg}$ [IMC $31.6 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$] en hombres y $82.5 \pm 13.7 \text{ kg}$ [IMC $30.4 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$] en mujeres y en el grupo con metformina de $103.1 \pm 16.5 \text{ kg}$ [IMC $31.2 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$] en hombres y $83 \pm 9.8 \text{ kg}$ [IMC $29.3 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$]), con disminución del perímetro de cintura de 2.3 cm en el grupo de dapagliflozina y 2.1 cm en el grupo de metformina; así como pérdida de masa grasa de 0.4 kg en el grupo con dapagliflozina y de 0.7 kg en el grupo con metformina, evaluada mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) (40). En nuestro estudio considerando únicamente a los pacientes con prediabetes, la pérdida de peso no fue diferente entre grupos de tratamiento a lo largo del tiempo, pero continuó siendo diferente al comparar el peso inicial con cada uno de los tiempos ($p < 0.05$). De hecho, se observó una disminución de peso de 5.3 kg (-0.7 - 8.8 kg) y 6 cm de perímetro

de cintura en el grupo dapagliflozina/metformina y de 5.95 kg de peso (3.2 – 12.3 kg) y 10 cm del perímetro de cintura en el grupo con metformina.

Con respecto a otros efectos cardiometabólicos, no se observaron diferencias entre tratamientos o al comparar entre los valores iniciales y a los meses 1, 3, 6, 9 o 12, en la presión arterial diastólica, colesterol total, c-HDL, c-LDL o triacilglicérolos. Esto concuerda con lo encontrado con Faerch et al. en el estudio PRE-D (40) y es diferente a lo reportado en otros meta-análisis, donde el uso de los iSGLT2 se ha asociado con disminución de triacilglicérolos, aumento de HDL y aumento del LDL (101). Al comparar entre grupos, los pacientes tratados con dapagliflozina/metformina tuvieron una disminución de hasta 8.28 mmHg (0.73 – 15.8 mmHg) en la presión arterial sistólica a los 3 meses. Esta cifra es mayor a los 4.0 mmHg (3.5 – 4.4 mmHg) reportados en el meta-análisis de Baker et al. (vs. placebo a comparador activo) (45) y a los 3.01 mmHg (2.13 – 3.89 mmHg) reportados en el metaanálisis de Zaccardi et al. (101). A pesar de que numéricamente se observa una disminución de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en el grupo tratado con metformina, esto no fue estadísticamente significativo. La ausencia en la mejoría en este índice podría radicar en que, los pacientes persistían con obesidad grado III.

No encontramos diferencias entre los grupos de tratamiento al analizar el perfil de citocinas pro o anti-inflamatorias. Esto contrasta con lo observado por Garvey et al., en un estudio que comparó el efecto de canagliflozina con glimepirida adicionado a metformina (n = 100 para cada grupo), en pacientes con DM2 de menos de 10 años de evolución, con IMC de 30 – 35 kg/m², a 52 semanas. En este estudio, el uso de 300 mg de canagliflozina aumentó la concentración de adiponectina en 17%, disminuyó en 22% la concentración de IL-6 y en 7% la concentración de TNF- α (102). Por su parte, Sato et al. observó que al comparar el efecto de 10 mg de dapagliflozina vs. placebo en 40 pacientes con enfermedad arterial coronaria después de 6 meses, existió disminución en la concentración de TNF- α (-0.5 \pm 0.7 pg/ml). Sin embargo, en este estudio los participantes tenían IMC de 26.6 \pm 4.6 kg/m² (103). Al buscar en la literatura actual, no existen estudios que hayan evaluado el efecto de dapagliflozina en el perfil inflamatorio de pacientes con obesidad grado 3.

Sobre los eventos adversos, se observó que el tratamiento con dapagliflozina/metformina incrementa el riesgo de infección genitourinaria (RR 6.64). Un riesgo mayor se observó en el estudio DECLARE (HR 8.36, 4.19 – 16.68) (93), pero es menor al RR 3.75 (3.0 – 4.6) reportado en el metaanálisis de Qiu et al., que incluyó a 8 de los principales estudios sobre

iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina, ésta última no disponible en México) (104). Ninguno de estos efectos adversos fue reportado como grave (CTCAE >2), ninguno requirió la suspensión del medicamento y todos respondieron adecuadamente con el tratamiento antibiótico o antimicótico ambulatorio. Además, no se presentaron casos de cetoacidosis, hipoglucemias o cambios significativos en la concentración de electrolitos séricos en los pacientes tratados con dapagliflozina/metformina.

Fortalezas y limitaciones del estudio

A pesar de ser un estudio que incluyó una muestra pequeña de pacientes, se consideró que las observaciones son válidas al tratarse de un estudio aleatorizado, en donde los principales factores que podrían confundir el análisis del objetivo primario como sexo, peso inicial, IMC inicial, perímetro de cintura y prevalencia de diabetes o prediabetes, se encontraban balanceados entre grupos. Por otra parte, si bien se trató de un diseño abierto debido a que por costos no se asignó un placebo de dapagliflozina al grupo tratado con metformina, el análisis de la información se realizó de forma cegada, al igual que la determinación de las citocinas. Otra fortaleza es que este es el primer estudio que ha considerado como objetivo primario el control de peso; es el primero que se ha realizado en pacientes con obesidad grado 3 y que ha evaluado el patrón de citocinas en comparación con metformina en esta población.

En cuanto a las limitaciones se encuentran: 1) que el periodo de evaluación fue solo por un año, lo cual se originó por los criterios de seguimiento de la Clínica de Obesidad, 2) que no se contaba al inicio del protocolo con algún técnica para la evaluación de la masa grasa y masa magra, 3) el protocolo se vio afectado por la pandemia por COVID-19 (se le atribuye la pérdida de seguimiento de los pacientes; se realizó el cierre parcial de la clínica de obesidad, limitándose el ingreso de pacientes de primera vez; fue retirado el financiamiento para la determinación de citocinas y hormonas como ghrelina o glucagón que se tenían contempladas al inicio del protocolo; y se dificultó el acceso de pacientes a cirugías bariátricas, al considerarse cirugías electivas) y 4) la validez externa del estudio, ya que se trató de una población mexicana atendida en una unidad de tercer nivel. Por lo anterior se sugiere replicar este estudio en otras poblaciones. No consideramos que la inclusión de un grupo control sin prediabetes o diabetes sea una limitación, debido a que, para el tiempo de la realización del estudio, no se contaba con evidencia que apoyase su uso en personas sin alteraciones de la glucosa.

CONCLUSIONES

El uso de dapagliflozina/metformina en pacientes con diabetes o prediabetes y obesidad grado III no es superior al tratamiento con metformina para la disminución de peso, perímetro de cintura, triacilgliceroles o presión arterial diastólica. No se observó diferencias en las citocinas pro o antiinflamatorias ni en las concentraciones de insulina entre grupos. Únicamente se observó diferencia en la disminución de presión arterial sistólica a los 3 meses de tratamiento con el uso de dapagliflozina/metformina.

A pesar de que un mayor número de pacientes con el uso de dapagliflozina/metformina logra disminuir más del 10% del exceso de peso a un año de tratamiento, el promedio de exceso de peso perdido y el porcentaje de pérdida de peso no fue diferente entre grupos. Para ambos grupos de tratamiento se observó disminución de peso, perímetro de cintura e IMC al compararse con los valores iniciales, lo que podría implicar que el programa multidisciplinario de atención al paciente que vive con obesidad es el responsable de dicho efecto, más allá de los tratamientos empleados. La falta de respuesta en el grupo con dapagliflozina/metformina no puede atribuirse al incremento del apetito, puesto que este parámetro, junto con la saciedad y la percepción de las sensaciones de hambre no cambió a lo largo del tiempo.

El uso de dapagliflozina/metformina incrementa el riesgo de infecciones de vías urinarias, las cuales se resuelven con el uso de antibiótico y no ameritan la suspensión del tratamiento. No se observaron otros eventos adversos en este estudio.

De acuerdo con los resultados presentados, no se recomienda el inicio de dapagliflozina/metformina para el control de peso en pacientes con prediabetes o diabetes y obesidad grado III, como ha sido planteado en un estudio de revisión reciente, derivado de la información generada en pacientes con menores grados de obesidad (105).

PUBLICACIONES

* Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Molina-Guerrero D, Garrido-Mendoza AP, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V, Espinosa E, Mercado M. Efficacy of the treatment with dapagliflozin and metformin compared to metformin monotherapy for weight loss in patients with class III obesity: a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1): 186.

* Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khoury L, Cuenca-Abruch D. Tratamiento farmacológico de obesidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2018; 56(4): 395 – 409.

REFERENCIAS

1. Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khoury L, Cuenca-Abruch D. [Pharmacological treatment of obesity]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(4):395-409.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
3. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Gomez-Humaran IM, Avila-Arcos MA, Rivera JA. Nutrition Status of Children, Teenagers, and Adults From National Health and Nutrition Surveys in Mexico From 2006 to 2020. *Front Nutr.* 2021;8:777246.
4. Cadena-Obando D, Ramirez-Renteria C, Ferreira-Hermosillo A, Albarran-Sanchez A, Sosa-Eroza E, Molina-Ayala M, et al. Are there really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery? *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):20.
5. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(5 Suppl):S109-84.
6. Rizzello M, De Angelis F, Campanile FC, Silecchia G. Effect of gastrointestinal surgical manipulation on metabolic syndrome: a focus on metabolic surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:670418. doi: 10.1155/2012/670418.
7. INEGI. Comunicado de prensa Núm. 378/22. Estadísticas de defunciones registradas 2021. www.inegi.gob.mx: INEGI; 2021.
8. Barquera S, Hernandez-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]. *Salud Publica Mex.* 2020;62(6):682-92.
9. Santo MA, Riccioppo D, Pajacki D, Cleva R, Kawamoto F, Cecconello I. Preoperative weight loss in super-obese patients: study of the rate of weight loss and its effects on surgical morbidity. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(12):828-34.
10. Sanchez-Ruiz KL, Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA, Ramirez-Renteria C, Mendoza-Zubieta V. [Evaluation of cardiovascular risk factors in obesity before and after bariatric surgery]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(5):556-67.
11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S19-S40.

12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S140-S157.
13. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62.
14. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311(1):74-86.
15. Cosentino G, Conrad AO, Uwaifo GI. Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:267-78.
16. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-52.
17. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):297-308.
18. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014;84:1-11.
19. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4022-9.
20. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;161:170939.
21. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalboge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-88.
22. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.

23. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):79-88.
24. Petersen C. Analyse des Phloridzins. *Annales Academie Science Francaise*. 1835;1835(15):178.
25. Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes*. 1999;48(9):1794-800.
26. Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, Oku A, Nawano M, Fujita T, et al. Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki Rats. *Life Sci*. 2005;76(23):2655-68.
27. Yamaguchi K, Kato M, Ozawa K, Kawai T, Yata T, Aso Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling for the effect of sodium-glucose cotransporter inhibitors on blood glucose level and renal glucose excretion in db/db mice. *J Pharm Sci*. 2012;101(11):4347-56.
28. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008;51(5):1145-9.
29. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(5):513-9.
30. Hussey EK, Dobbins RL, Stoltz RR, Stockman NL, O'Connor-Semmes RL, Kapur A, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sergliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects: a randomized double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(6):636-46.
31. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):650-7.
32. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1111-20.
33. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1473-8.

34. Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:73.
35. Napolitano A, Miller S, Murgatroyd PR, Hussey E, Dobbins RL, Bullmore ET, et al. Exploring glycosuria as a mechanism for weight and fat mass reduction. A pilot study with remogliflozin etabonate and sergliflozin etabonate in healthy obese subjects. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(1):e3-e8.
36. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):142.
37. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thoren F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2552-9.
38. Ramirez-Rodriguez AM, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(8):506-11.
39. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):809-13.
40. Faerch K, Blond MB, Bruhn L, Amadid H, Vistisen D, Clemmensen KKB, et al. The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(1):42-55.
41. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thevenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512-7.
42. Hattersley AT, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N Engl J Med*. 2015;373(10):974-6.
43. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):383-5.
44. Liakos A, Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tsapas A. Update on long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(2):61-7.

45. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262-75 e9.
46. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(1):1.
47. Jayawardene D, Ward GM, O'Neal DN, Theverkalam G, Maclsaac AI, Maclsaac RJ. New treatments for type 2 diabetes: cardiovascular protection beyond glucose lowering? *Heart Lung Circ*. 2014;23(11):997-1008.
48. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063-9.
49. Ma Q, Gu JT, Wang B, Feng J, Yang L, Kang XW, et al. PIGF signaling and macrophage repolarization contribute to the anti-neoplastic effect of metformin. *Eur J Pharmacol*. 2019;863:172696. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172696.
50. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-22.
51. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):654-65.
52. Hermann LS, Karlsson JE, Sjostrand A. Prospective comparative study in NIDDM patients of metformin and glibenclamide with special reference to lipid profiles. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(3):263-5.
53. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):550-4.
54. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541-9.
55. Mogul HR, Peterson SJ, Weinstein BI, Zhang S, Southren AL. Metformin and carbohydrate-modified diet: a novel obesity treatment protocol: preliminary findings from a case series of nondiabetic women with midlife weight gain and hyperinsulinemia. *Heart Dis*. 2001;3(5):285-92.
56. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(8):1645-52.

57. Ito D, Inoue K, Saito D, Hamaguchi K, Kaneko K, Sumita T, et al. Effects of Dapagliflozin Compared with Sitagliptin and Metformin in Drug-Naive Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week, Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2021;12(12):3201-3215.
58. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(3):313-21.
59. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):1020-31.
60. van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol.* 2023;257(1). doi:10.1530/JOE-22-0271.
61. Fernandez-Sanchez A, Madrigal-Santillan E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-Gonzalez A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
62. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(24):2959-71.
63. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):26-34.
64. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:535918.
65. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev.* 2007;65(5):251-6.
66. Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(9):534-7.
67. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes.* 2013;2013:616193.
68. Queipo-Ortuno MI, Escote X, Ceperuelo-Mallafre V, Garrido-Sanchez L, Miranda M, Clemente-Postigo M, et al. FABP4 dynamics in obesity: discrepancies in adipose tissue and liver expression regarding circulating plasma levels. *PLoS One.* 2012;7(11):e48605.

69. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:69. doi:10.3389/fendo.2013.0069.
70. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
71. Garcia de la Torre N, Rubio MA, Bordiu E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernandez C, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4276-4281.
72. Leick L, Lindegaard B, Stensvold D, Plomgaard P, Saltin B, Pilegaard H. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(2):356-63.
73. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60(1):1-12.
74. Okamoto A, Yokokawa H, Sanada H, Naito T. Changes in Levels of Biomarkers Associated with Adipocyte Function and Insulin and Glucagon Kinetics During Treatment with Dapagliflozin Among Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Drugs R D*. 2016.
75. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-74.
76. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2019;131(1):31-42.
77. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638-42.
78. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
79. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglt-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753-62.

80. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:53-60.
81. Erondy N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1680-6.
82. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019. 18(4):295-311.
83. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508.
84. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1988;37(11):1470-7.
85. Shamah- Levy T V-HS, Rivera-Dommarco J. , editor *Manual de Procedimientos para Proyectos de Nutrición 2006*; Cuernavaca, Mexico.
86. Velázquez-Monroy O L-EA, Tapia-Olarte F, Romo-López L, Carrillo-Toscano J, Colín-Cario M, Montes-Reyes G, editor *Manual de Procedimientos. Toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y adulto mayor 2002*; México, D.F.
87. Nogues Solan X, Sorli Redo ML, Villar Garcia J. [Tools to measure treatment adherence]. *An Med Interna.* 2007;24(3):138-41.
88. Beechy L, Galpern J, Petrone A, Das SK. Assessment tools in obesity - psychological measures, diet, activity, and body composition. *Physiol Behav.* 2012;107(1):154-71.
89. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo., (2002).
90. NORMA oficial mexicana NOM-CRP-001-ECOL/93, que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente.
91. Varios. *Manual de Procedimientos para el manejo y control de Residuos Biológico-Infecciosos Tóxico-Peligrosos en unidades de atención médica.* In: Dirección de Prestaciones Médicas DA, editor.: IMSS; 1996.
92. Chavarría-Olarte M. Lineamientos generales recomendados para la utilización de Sustancias químicas, peligrosas y tóxicas. In: *Bioseguridad CdleSCd*, editor.: IMSS.

93. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
94. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1805-15.
95. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
96. Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, Schechter M, Goodrich EL, Yanuv I, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2350-9.
97. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
98. Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Beekman W, Emmas C. Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study. *Diabetes Ther.* 2016;7(4):695-711.
99. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):46.
100. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Anthropometric outcomes in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective glycemic control from single center. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):284-8.
101. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-94.
102. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32-7.
103. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6.

104. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(2):14791641211011016.
105. Vallianou NG, Tsilingiris D, Kounatidis D, Lempesis IG, Karampela I, Dalamaga M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in obesity and associated cardiometabolic disorders: where do we stand? *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(10).

ANEXOS

Anexo 1. Criterios de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de pacientes con prediabetes y diabetes mellitus.

	Prediabetes	Diabetes
Hemoglobina glicosilada	5.7 - 6.4%	≥ 6.5%
Glucosa en ayuno	100 - 125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
Curva de tolerancia a la glucosa oral	140 - 199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Glucosa aleatoria		≥ 200 mg/dl

Consideraciones:

1. La prueba de glucosa en ayuno se debe realizar con al menos 8 horas de ayuno.
2. La prueba de tolerancia a la glucosa oral se realiza de la siguiente manera:
 - a) El paciente debe acudir a determinación de laboratorio con al menos 8 horas de ayuno.
 - b) Se tomará glucosa venosa basal, posterior a lo cual se administrará una carga de 75 g de glucosa oral anhidra (en forma líquida) y se realizará nueva determinación de glucosa oral a las 2 horas.
 - c) La prueba se considerará inválida si el paciente no toma por completo los 75 g de glucosa o vomita durante la prueba.
 - d) No se realizará la prueba en aquellos pacientes con glucosa basal (en ayuno) mayor a 200 mg/dl.
3. Se recomienda repetir la curva de tolerancia a la glucosa en aquellos pacientes en quienes se diagnostique prediabetes.
4. El uso de glucosa plasmática aleatoria (en cualquier momento del día) mayor a 200 mg/dl como diagnóstico, solo se recomienda en aquellos pacientes con síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.
5. Por recomendación de la ADA, todos los pacientes con obesidad deben ser evaluados para prediabetes o diabetes.



Anexo 2. Hoja de recolección de datos
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Efectividad de dapaglifozina/metformina en comparación con metformina en la
 reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en
 pacientes con obesidad grado III

Nombre del paciente: _____
 NSS: _____ Código de tratamiento: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Fecha de inclusión: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____ Sexo: _____ Estatura: _____ Edad: _____

Antecedentes de importancia (Tachar la opción que corresponda)

Tabaquismo (SI) (NO) Edad de inicio: _____ Número de años _____
 Cigarrillos/día: _____ Índice tabáquico: _____

Antecedentes de obesidad en la familia (padre, madre, abuelos, tíos) (SI) (NO)

Antecedentes de cáncer en la familia (padre, madre, abuelos, tíos) (SI) (NO)
 ¿cuál?

Obesidad: Prepuberal / Post-puberal

Comorbilidades	Si	No	Tiempo de diagnóstico	Fármacos usados (dosis y frecuencia)
Hipotiroidismo				
Prediabetes				
Diabetes Mellitus				
Hipertensión arterial				
Hipertrigliceridemia				
Infarto/Angina de pecho				
SAHOS				
Osteoartrosis				

Estudios de laboratorio	Inicial	Final	Estudios de laboratorio	Inicial	Final
Glucagón (ng/ml)			Depuración creatinina (ml/min)		
Ghrelinina (pg/ml)			iPTH (ng/ml)		
Adiponectina (pg/ml)			Calcio (mg/dl)		
Resistina (ng/ml)			Fósforo (mg/dl)		
IL-6 (pg/ml)			Magnesio (mg/dl)		
IL-10 (pg/ml)					
TNFα (pg/ml)					

Nombre: _____ NSS: _____

Parámetro	1 Mes	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Peso (kg)				
IMC (kg/m ²)				
Perímetro de cintura (cm)				
TAS (mmHg)				
TAD (mmHg)				
Glucosa (mg/dl)				
Urea (mg/dl)				
Creatinina (mg/dl)				
HbA1c (%)				
TAG (mg/dl)				
CT (mg/dl)				
c-HDL (mg/dl)				
c-LDL (mg/dl)				
EGO infección (si/no)				
Cetonuria (si/no)				
Proteinuria (si/no)				
Leucocituria (si/no)				
Nitritos (si/no)				
Sodio (mEq/L)				
Potasio (mEq/L)				
Calcio (mg/dl)				
Fósforo (mg/dl)				
Magnesio (mg/dl)				
Medicamentos actuales (hipoglucemiantes, antihipertensivos, tratamiento de dislipidemia)				

Anexo 3. Toma de medida clínicas y antropométricas

Medición de peso

Equipo: Báscula para adulto, de plataforma, con capacidad máxima de 300 kg y precisión de 100 g, no móvil. Esta báscula es calibrada con taras de peso conocido (10 kg) cada mes y se encuentra en uno de los consultorios de la Clínica de Obesidad.

Procedimiento:

- La medición se realizará con la menor ropa posible y sin zapatos.
- Se pide al sujeto que suba a la báscula colocando los pies paralelos en el centro, de frente al examinador. Debe estar erguido, con la vista hacia el frente, sin moverse y con los brazos que caigan naturalmente a los lados.
- La lectura se toma cuando la aguja central se encuentre en medio de los 2 márgenes y sin moverse.

Medición de talla

Equipo: estadímetro fijo a la pared, el cual consta de una cinta métrica con 2 m de longitud y de una escuadra móvil con un ángulo de 90°.

Procedimiento:

- Antes de iniciar la medición se pedirá a la persona que se descalce y se quite cualquier objeto que traiga en la cabeza, como pasadores, moños, peinados altos, trenzas, etc., ya que éstos pueden alterar los datos observados y dificultar el registro de la talla.
- La talla se mide de pie, en posición de firmes, de espaldas a la pared, los talones, pantorrillas, glúteos, espalda y cabeza deberán estar totalmente recargados en la pared.
- La línea media del cuerpo deberá coincidir con la línea media de la cinta del estadímetro.
- El antropometrista estará colocado del lado izquierdo del sujeto. Con su mano izquierda, tomará la barbilla del sujeto a fin de controlar la cabeza y orientarla hacia el plano de Frankffort; con su mano derecha deslizará la pieza móvil de manera vertical a la cinta métrica, hasta tocar la parte coronal de la cabeza formando un ángulo de 90°.
- Se registrará el dato observado al décimo centímetro (0.1 cm) más cercano. Por ejemplo: 152.3 cm.

Medición de perímetro de cintura

Equipo: cinta métrica de fibra de vidrio con capacidad de 200 cm y exactitud de 1 mm.

Procedimiento:

- La circunferencia de cintura se toma con el sujeto de frente, en posición de firmes, dejando desnuda la zona en que se tomará la medida.
- La cinta debe estar paralela al piso.

- Otra persona debe vigilar que en la parte posterior del cuerpo la cinta se encuentre horizontal y que no haga presión sobre la piel.
- En las personas muy obesas no existe cintura o estrechamiento del tronco, por lo que la cinta debe medir la circunferencia mínima del abdomen en la zona entre el reborde costal y las crestas ilíacas. La medición se lee en cm.

Medición de presión arterial

Equipo: baumanómetro aneróide ADC732 con brazalete especial para adultos obesos

Procedimiento:

- El paciente deberá abstenerse de fumar, tomar productos cafeinados y refrescos de cola, al menos 30 minutos antes de la medición.
- Debe estar sentado con un buen soporte para la espalda, su brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.
- La medición podrá realizarse en posición supina, de pie o acostado.
- La medición se efectuará después de 5 minutos de reposo, por lo menos.
- Se utilizará un brazalete (manguito) de tamaño adecuado, para asegurar una medición precisa, ubicándose a la altura del corazón. La cámara de aire (globo) debe cubrir al menos el 3/4 partes de la longitud del brazo y al menos el 80% de la circunferencia del brazo
- Deberán registrarse los dos valores (sistólica, diastólica); la aparición del primer ruido, define la aparición de la presión diastólica y el último ruido se usa para definir la presión diastólica.
- El valor de la presión arterial corresponde al promedio de dos mediciones, separadas entre si por dos minutos o más. Si las dos presiones difieren por más de 5 mm de Hg, se realizarán otras dos mediciones y se obtendrá el promedio.

Técnica:

- Posición del sujeto: Sentado cómodamente con los pies sobre el piso durante 5 min. Brazo derecho sobre la mesa. Brazo desnudo y semiflexionado. Codo entre hombro y costilla más baja.
- Localización del pulso radial: Localizar la arteria radial en el canal del pulso radial en la cara anterior del antebrazo, por fuera del tendón del músculo palmar mayor. Se localizará con los dedos índice y medio.
- Localización del pulso braquial: Localizar la arteria humeral en el canal bicipital en la cara anterior del brazo por dentro del músculo bíceps.
- Colocación del brazalete: una vez localizado el pulso braquial, se ajustará el brazalete en forma circular 2.5 cm por encima del pliegue del codo.
- Obtención del nivel máximo de inflado: Inflar hasta 80 mmHg, incrementar de 10 en 10 mmHg hasta que desaparezca el pulso radial, incrementar 30 mmHg más, desinflar y anotar el número.
- Medir la presión con el procedimiento arriba citado.

Anexo 4. Técnicas de laboratorio

Técnica de ELISA para adiponectina, resistina e insulina

- **Material requerido**

- Anticuerpo de captura (360 µg/mL de citocina de ratón, anti-humano reconstituido con 1 mL de PBS).
- Anticuerpo de detección (9 µg/mL citocina de cabra, anti-humano marcado con biotina reconstituido con 1 mL de diluyente de reacción).
- Estándar (120 ng/mL de citocina recombinante humana reconstituido con agua destilada o deionizada)
- Estreptavidina-HRP (1 ml de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante)
- PBS : 137 mM NaCl, 2.7 mM KCL, 8.1 mM Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄, pH 7.2-7.4, 0.2 µm filtrado.
- Buffer de lavado: 0.05% Tween 20 en PBS, pH 7.2-7.4.
- Diluyente de reacción: 1% BSA en PBS, pH 7.2-7.4.
- Solución sustrato: mezcla 1:1 de Reactivo A (H₂O₂) con Reactivo B (tetrametilbenzidina)
- Solución de paro (2 N H₂SO₄).
- Lector de microplacas.

- **Preparación de placas:**

- 1) Diluya el anticuerpo de captura a la concentración a la que se va a trabajar en PBS, sin la proteína acarreadora. Inmediatamente cubra la microplaca de 96 pozos con 100 µL del anticuerpo de captura diluido. Selle la placa e incube a temperatura ambiente.
- 2) aspire cada pozo y lave con buffer de lavado, repitiendo el proceso dos veces en un total de tres lavados. Lave llenando cada pozo con 400 µL de buffer de lavado. La remoción completa del líquido en cada paso es esencial para un buen rendimiento. Después del último lavado quite cualquier remanente del buffer de lavado por aspiración o invirtiendo la placa en una toalla de papel.
- 3) Bloquee las placas agregando 300 µL de la dilución de reacción a cada pozo. Incube a temperatura ambiente por mínimo una hora.
- 4) Repita el proceso lavado/aspiración (Paso 2). Las placas están listas para agregar la muestra.

- **Para las muestras**

1. Adicione 100 µL de la muestra o los controles en el diluyente de reacción a cada pozo. Cúbralo con cinta adhesiva e incúbelo 2 h a temperatura ambiente.
2. Repetir proceso aspirado/lavado. (Paso 2)
3. Adicionar 100 µL del anticuerpo de detección (diluido en el diluyente de reacción) a cada pozo. Cubra con una nueva cinta adhesiva e incube 2 h a temperatura ambiente, sin exponer la placa a la luz. Repetir proceso aspirado/lavado. (Paso 2)
4. Adicione 100 µL de la dilución de trabajo del HRP-estreptavidina a cada pozo. Cubra la placa e incube por 20 min a temperatura ambiente, sin exponer la placa a la luz.
5. Repita el proceso lavado/aspirado (Paso 2)
6. Agregar 100 µL de la solución de sustrato a cada pozo. Incubar por 20 min a temperatura ambiente, sin exponer la placa a la luz.
7. Adicione 50 µL de la solución de paro a cada pozo. Tape la placa y mezcle completamente.

8. Determine la densidad óptica de cada pozo inmediatamente, utilizando un lector de microplacas a 450 nm. Si está disponible la corrección de la longitud de onda ajústelo a 540 nm o 570 nm. Si la corrección no está disponible sustraiga las lecturas de 540 o 570 de las de 450 nm. Esta sustracción corregirá las imperfecciones ópticas en cada placa. Las lecturas realizadas a 450 nm sin corrección pueden tener precisión alta o baja.

- **Cálculo de los resultados**

- 1) Realizar una curva estándar utilizando la citocina correspondiente a concentración de 1, 10, 100 y 1000 pg/mL, obteniendo y graficando las absorbancias obtenidas.
- 2) Extrapole los resultados obtenidos de la muestra y calcule la concentración de acuerdo a la absorbancia.
- 3) Si se realizó dilución de la muestra, debe corregirse la concentración multiplicando por el factor de dilución.

Análisis de IL-6, IL-10 y TNF- α mediante microesferas magnéticas

La evaluación de estas citocinas se realizó mediante un ensayo de detección multianálito, utilizando el sistema Magpix, el cual es un método novedoso que funciona mediante el uso de microesferas magnéticas que están recubiertas con un reactivo propio de un bioanálisis determinado, que permite la captura y detección de analitos específicos de una muestra.

La sonda de muestreo aspira la muestra y la transporta mediante el fluido de transmisión a la cámara fotográfica, donde un imán saca las microesferas a un portaobjetos, las inmoviliza y se toman imágenes. Dentro de la cámara, las microesferas se ven expuestas a un LED rojo y a uno verde, que excita tanto los tintes internos que identifica el color de cada microesfera y la fluorescencia informante de la superficie de estas (Figura 1). El LED rojo es responsable de clasificar las microesferas. El LED verde con el filtro R-Ficoeritrina produce la fluorescencia informante que identifica los analitos capturados durante el análisis. Después, las microesferas son transportadas al contenedor de desechos, con lo que se deja espacio para la siguiente muestra.

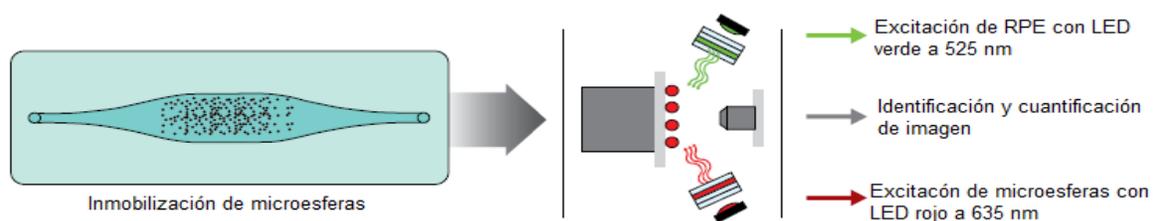


Figura 1. Mecanismo de identificación y cuantificación del analito de interés en el sistema MAGPIX.

El ensayo contiene microesferas de poliestireno las cuales se encuentran impregnadas de un anticuerpo específico que al estar presente el analito se unen de manera covalente formando el complejo Ac-Ag. Después se adiciona un segundo Ac que se encuentra biotinilado al cual se une la estreptavidina con una proteína fluorescente formando un complejo Ac-Ag-Ac. La fluorescencia se lee a dos longitudes de onda, la primera a 633 nm para detectar el tipo de Ac y la segunda a 532 nm para determinar la cantidad de

fluorescencia emitida por el complejo, el cual se interpola en una curva estándar para determinar la concentración del analito de interés (Figura 2).

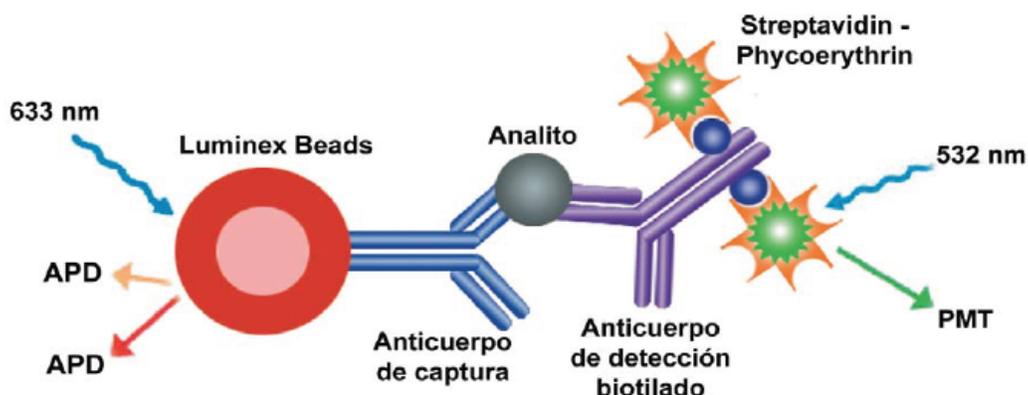


Figura 2. Complejo formado en el sistema MAGPIX.

Algunas aplicaciones que tiene la técnica de detección multianalito son: cuantificación de citocinas, análisis hormonal, factores de crecimiento, caracterización de reporteros, polimorfismo de nucleótido simples, caracterización de las interacciones moleculares de los receptores nucleares.

El kit que se utilizó para el equipo MAGPIX es un Human Inflammatory 5-Plex Panel (Life Technology, CA USA). La metodología utilizada en el ensayo de detección multianalito se realizó por expertos en el área con experiencia en el procesamiento de muestras mediante este sistema (Equipo del Dr. Jorge Valencia), realizando el procedimiento en una placa de 96 pozos (Figura 3), en donde:

1. Se adicionó a cada pozo 25 μL de microesferas recubiertas con el anticuerpo.
2. Para la preparación de los estándares se adicionaron 50 μL de buffer de incubación y 100 μL de los estándares a los primeros 8 pozos por duplicado. Para la preparación del suero se adicionaron 50 μL de buffer de incubación, 50 μL de ensayo diluyente y 50 μL de muestra, todas las muestras por duplicado.
3. Se incubó en agitación durante dos horas, posterior a esta agitación se colocó sobre un magneto para decantar y se procedió a realizar dos lavados de 200 μL con solución de lavado.
4. Se preparó el detector del cuerpo biotilado utilizando un tubo cónico donde se adicionó 100 μL de diluyente de biotina y 10 μL de anticuerpo biotilado.
5. Se adicionaron a cada pozo 100 μL del detector del cuerpo biotilado y se incubó con agitación durante una hora, posterior a esta agitación se colocó sobre un magneto para decantar y se procedió a realizar dos lavados de 200 μL con solución de lavado.
6. Se prepararon la estreptavidina-RPE en un tubo cónico donde se adicionaron 100 μL de diluyente de RPE y 10 μL de estreptavidina-RPE.

7. Se adicionaron a cada pozo 100 μL de estreptavidina-RPE. Se incubaron en agitación durante treinta minutos, posterior a está agitación se colocaron sobre un magneto para decantar y se procedió a realizar tres lavados de 200 μL con solución de lavado.
8. Se adicionaron 125 μL de solución de lavo y se mantuvo en agitación durante un periodo de 2-3 minutos.
9. Por último, se colocaron la placa dentro del equipo MAGPIX para obtener las concentraciones en la base de datos.

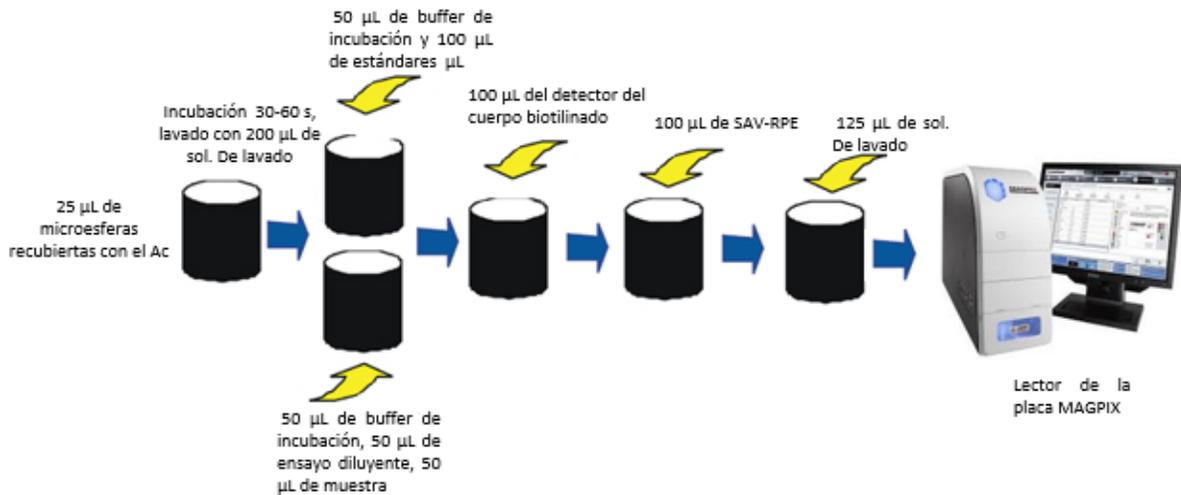


Figura 3. Procedimiento para la determinación de las interleucinas mediante el ensayo de detección multianalítico.

Anexo 5. Cuestionario de Morisky-Green (4 ítems)

INSTRUCCIÓN: Tache solo una respuesta para cada pregunta

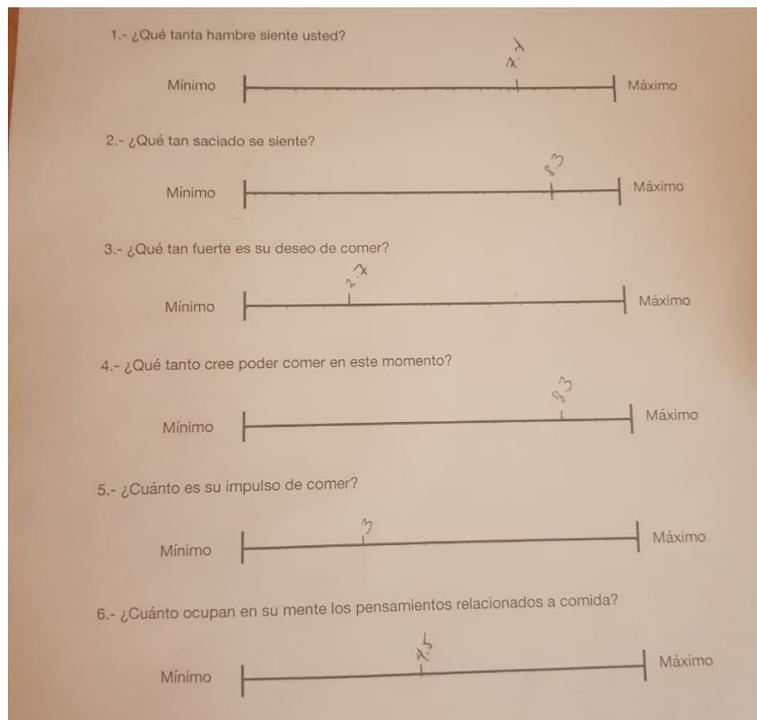
Pregunta	Si	No
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?		
2. ¿Toma la medicación a la hora indicada?		
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?		
4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?		

Anexo 6. Escala Visual Análoga

Preguntas:

- ¿Qué tanta hambre siente?
- ¿Qué tan saciado se siente?
- ¿Qué tan fuerte es su deseo de comer?
- ¿Qué tanto cree que puede comer en este momento?
- ¿Cuánto es su impulso de comer?
- ¿Cuánto ocupan en su mente los pensamientos relacionados a comida?

Ejemplo



Anexo 7. Lista de efectos adversos CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0)

Grado	Descripción
Grado 1	Mínimo; asintomático o con síntomas moderados; no se indican intervenciones, solo observaciones clínicas o diagnósticas.
Grado 2	Moderado; se indica intervención no-invasiva, mínima o local; limita la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (ADL)* propias para la edad.
Grado 3	Severo o medicamento significativo pero sin amenaza para la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante; limita las actividades de auto-cuidado.
Grado 4	Consecuencias para la vida; se indica intervención urgente.
Grado 5	Muerte relacionada con el efecto adverso.

Consideraciones: Se define actividades instrumentales de la vida diaria a la preparación de alimentos, compras para vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc. Se define actividades de auto-cuidado de la vida diaria: bañarse, vestirse/desvestirse, alimentarse, uso del excusado, tomar medicamentos y postración en cama.

Ejemplo de uso de la CTCAE: Apartado "Infecciones e infestaciones"

Evento adverso	1	2	3	4	5
Infección del tracto urinario. Definición: desorden caracterizado por proceso infeccioso que involucra el tracto urinario, comúnmente vejiga y uretra	-	Localizado; intervención local (antibiótico tópico, antifúngico o antiviral)	Uso de antibióticos, antifúngicos o antivirales IV; intervención radiológica o quirúrgica	Consecuencias graves para la vida; se indica intervención urgente	Muerte
Infección vaginal. Definición: desorden caracterizado por proceso infeccioso que involucra la vagina	-	Localizado; intervención local (antibiótico tópico, antifúngico o antiviral)	Uso de antibióticos, antifúngicos o antivirales IV; intervención radiológica o quirúrgica	Consecuencias graves para la vida; se indica intervención urgente	Muerte
Infección vulvar. Definición: desorden caracterizado por proceso infeccioso que involucra la vulva	-	Localizado; intervención local (antibiótico tópico, antifúngico o antiviral)	Uso de antibióticos, antifúngicos o antivirales IV; intervención radiológica o quirúrgica	Consecuencias graves para la vida; se indica intervención urgente	Muerte

**Anexo 8. Hoja de registro de eventos adversos
Informe de eventos (efectos/reacciones) adversos presentados en pacientes
incluidos en protocolos de investigación.**

México, D.F a _____ de _____ de _____

El que suscribe **Dr. Moisés Mercado Atri** en calidad de **INVESTIGADOR RESPONSABLE** del protocolo de investigación titulado: Efectividad de dapaglifozina/metformina en comparación con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en pacientes con obesidad grado III

Número de registro IMSS _____

Fecha de autorización _____

Lugar donde se realiza **Hospital de Especialidades CMN SXXI**

Informo que he revisado cada uno de los eventos (efectos/reacciones) adversos que se han presentado en los pacientes **que he incluido al protocolo de investigación** y que a continuación describo:

Fecha	No. de caso	Descripción de la reacción	Desenlace	Clasificación de la sospecha cierta o probable	Tipo de reporte inicial/seguimiento

Favor de marcar con una X una de las dos opciones y de ser la segunda explicar él o los motivos:

() Después de efectuar un análisis de los mismos, declaro que ninguno de los efectos adversos descritos previamente obliga a suspender o cancelar el protocolo de investigación.

() Se ha suspendido el protocolo de investigación por los siguientes motivos:

Dr. Moisés Mercado Atri
Matrícula 5810787

Anexo 9. Carta de consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL PROYECTO: Efectividad de dapagliflozina/metformina en comparación con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en pacientes con obesidad grado III

LUGAR Y FECHA: México DF. a ____ de _____ del año _____
NÚMERO DE REGISTRO _____

Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene una enfermedad llamada obesidad grado III y una elevación en sus cifras de glucosa llamada prediabetes o diabetes. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:

La obesidad grado III es el índice de masa corporal por arriba de 40 kg/m²; esta medida se obtiene dividiendo el peso actual sobre su estatura y nuevamente sobre su estatura. Esta enfermedad incrementa el riesgo de tener otros padecimientos que afectan su corazón como prediabetes (cifras de azúcar por arriba de 100 mg/dl y menores de 126 mg/dl en ayuno o mayor de 140 mg/dl después de darle azúcar tomada) o diabetes (cifras de azúcar en sangre mayores a 126 mg/dl en ayuno o mayores a 200 mg/dl después de darle azúcar tomada), presión alta, elevación de las grasas y de unos indicadores de inflamación llamados citocinas, en su sangre.

Usted ha ingresado a la clínica de obesidad para realizarse cirugía para bajar de peso. Como parte del seguimiento, recibirá una dieta y recomendaciones para realizar ejercicio de acuerdo a su peso actual y los médicos le controlarán las enfermedades que presente en este momento. Para poder operarse debe bajar el 10% del peso extra, el cual se calcula con el peso que debería tener para su estatura.

Debido a que se le han detectado cifras altas de glucosa (prediabetes o diabetes), usted recibirá tratamiento con metformina que es el fármaco recomendado para el tratamiento inicial. Existen otros medicamentos como dapagliflozina que al agregarse al uso de metformina pueden ayudarlo a que además de bajar la glucosa, lo bajen de peso, cintura (grasa del abdomen), triglicéridos (grasas en sangre) y mejoren su presión arterial. Este medicamento NO forma parte habitual de los fármacos usados en el IMSS y no se han hechos estudios de qué tanto bajen estas medidas en pacientes con su grado de obesidad. El objetivo del estudio es observar cuál es la diferencia en estas medidas entre los pacientes que al azar se les de dapagliflozina con metformina y aquellos que solo toman metformina.

PROCEDIMIENTO:

Si usted acepta participar primero se le realizará una entrevista donde deberá contestar algunas preguntas relacionadas con sus enfermedades. Después, se le tomarán estudios de laboratorio que se hacen comúnmente para el seguimiento de su consulta. Se le tomarán 10 mililitros de sangre (equivalente a dos cucharaditas) de una vena de uno de sus brazos. La primera muestra se tomará en la primera semana después de su primera cita en el laboratorio de Endocrinología y en caso de

entrar al estudio, las siguientes se colectarán en el laboratorio del hospital a los meses 1, 3, 6 y 12, si es que usted continua en seguimiento por ese tiempo. Si usted es operado antes de este tiempo solo aportará la información hasta ese momento. Durante cada consulta se registrarán esos estudios de laboratorio y se le pesará y medirá el perímetro de cintura (región del abdomen por arriba del ombligo).

En la primera consulta se le entregarán en un sobre cerrado sus medicamentos para el control del azúcar. Independientemente del grupo al que sea asignado usted estará recibiendo metformina y además podría recibir dapagliflozina. En las citas siguientes usted deberá traer el sobre que se le dio con las pastillas que le sobren y se le dará el siguiente medicamento. En caso de tener alguna molestia podrá acudir al servicio de urgencias del hospital donde recibirá atención y se decidirá si continua con este tratamiento.

El NO participar en este estudio, **NO** influirá ni en su tratamiento ni en su seguimiento regular en la consulta.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas; en algunas ocasiones puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana. Si se le realiza curva de glucosa, usted puede tener náusea (ganas de vomitar) o vómito. En ese caso la prueba no puede interpretarse y se le necesitará repetir.

En caso de que se le de tratamiento con dapagliflozina, usted podría presentar deshidratación (falta de líquidos en sangre que se manifiesta por sed excesiva), debido a que el medicamento provoca que orine el exceso de glucosa en sangre. Es por esto que debe incrementar su consumo de líquidos en el primer mes y evitar el uso de alcohol, tal como le informará su médico. Si usted percibe que la sed es excesiva, su respiración se agita, siente palpitaciones (su corazón late muy rápido) o dolor en el estómago, deberá acudir de forma inmediata al servicio de urgencias. El uso de ese medicamento también podría hacer que tenga infección de la orina o salida de secreción vaginal o por pene, en cuyo caso también deberá acudir a valoración al hospital (Admisión continua). Antes de acudir a valoración deberá comunicarse al teléfono 52119967 extensión 21553 (disponible 24 horas) con el residente de endocrinología de guardia, quien avisará a alguno de los investigadores para que acuda a su valoración.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán conocer si la combinación de dapagliflozina con metformina permite disminuir de peso, grasas en sangre, cifras de presión y sustancias inflamatorias a los pacientes con obesidad grado III.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.

AUTORIZACIÓN PARA TOMA DE MUESTRA

Si autoriza que se tome la muestra solo para este estudio

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el Investigador responsable:

Investigadores responsables: Dr. Moisés Mercado Atri. Matrícula: 5810787 Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com Teléfono: 56276900 extensión 21551. M. en C. Aldo

Ferreira Hermosillo. Matrícula 99387513. Investigador Asociado de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com, Teléfono: 56276900 ext 21551.

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 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, DF. CP 06720 Teléfono (55) 56276900 Extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

Nombre, dirección y parentesco de Testigo

Nombre, dirección y parentesco de Testigo

Anexo 10. Carta de implicaciones de bioseguridad y cartas de aprobación

Quien suscribe Dr. Moisés Mercado Atri, Jefe de Unidad de Investigación, con número de matrícula 5810787, adscrito(a) a Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental hace constar que el protocolo titulado Efectividad de dapagliflozina/metformina en comparación con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos y cifras de tensión arterial en pacientes con obesidad grado III del cual soy responsable, TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD debido a que se trabajará con (marcar las opciones que apliquen):

- (X) Material biológico infecto-contagioso: Muestras de sangre
- () Cepas patógenas de bacterias o parásitos: (bacteria o parásito)
- () Virus: (virus)
- () Material radiactivo: (radioisótopo(s))
- () Animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados: (tipo de material)
- () Sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas: (tipo de material)
- (X) Material que puede poner en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud o los derechohabientes del IMSS o afectar al medio ambiente: Dapagliflozina
- () Animales (de laboratorio, granja o vida silvestre): (animal(es))
- () Trasplante de células, tejidos u órganos
- () Terapia celular

Asimismo, declara que conoce, ha leído y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al proyecto (**consultar: “Bioseguridad en la Investigación en Salud” de la página web de la Coordinación de Investigación en Salud del I.M.S.S.**):

(Enlistar los documentos que apliquen):

- a) NOM-087-ECOL-SSA1-2002
- b) NOM-CRP-001-ECOL/93
- c) Manual de Procedimientos para el manejo y control de Residuos Biológico-Infecciosos Tóxico-Peligrosos en Unidades de Atención Médica del IMSS
- d) Lineamientos generales recomendados para la utilización de sustancias químicas y peligrosas

(Estos documentos, además, deben mencionarse en el apartado: “Aspectos de Bioseguridad” del protocolo de investigación)

También manifiesta que existe evidencia documental **auditable** de que:

- a) Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- 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 a 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 proyecto, 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 proyecto y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.

Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en
Endocrinología Experimental, IMSS



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



15 de noviembre del 2016

Ref. 09-B5-61-2800/201600/ 2937

Dr. Mercado Atri Moisés
Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental Siglo XXI (U INV MED EN ENDOCRINO
EXP)
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Eficacia del tratamiento con dapagliflozina y metformina en comparación con monoterapia con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias en pacientes prediabéticos y diabéticos con obesidad grado III. Ensayo clínico, aleatorizado y abierto.**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2016-785-094.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

 SNN/ iah. F-CNIC-2016-88

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Edoque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06730 56276900 ext. 21310 cas@cis.gob.mx

Oficio No. 09 B5 61 61 2800/2018/ 0523

Ciudad de México, a 6 de marzo de 2018.

DR. MOISÉS MERCADO ATRÍ

Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Nivel Central
PRESENTE

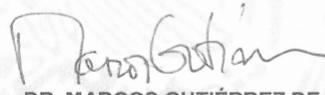
En relación al protocolo con título "Eficacia del tratamiento con dapagliflozina y metformina en comparación con monoterapia con metformina en la reducción de peso, perímetro de cintura, triglicéridos, cifras de tensión arterial y citocinas inflamatorias en pacientes prediabéticos y diabéticos con obesidad grado III. ensayo clínico, aleatorizado y abierto", con número de registro **2016-785-094**, el Comité de Ética en Investigación **CONBIOÉTICA09CEI-00920160601** **revisó y aprobó** la solicitud de reaprobación anual del proyecto por el periodo del 27 de febrero de 2018 al 26 de febrero de 2019.

Sin otro particular, le envío un saludo.

Atentamente



DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GOMEZ
Representante Legal
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI: 13 CI 09 015 213
No. Registro COFEPRIS CB: 13 CB 09 015 214



DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Presidente
Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI

RBB/
mclbm
F-CNIC-2016-88

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

C.M.N. Siglo XXI. Ave. Cuauhtémoc No. 330 4to piso del Bloque B Anexo a la Unidad de Congresos
Col. Doctores C.P. 06720. México D.F. Teléfono del Conmutador 5627-6900 Ext.21216