



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS

**“EFECTO DE DAPAGLIFOZINA EN EL REMODELADO
VENTRICULAR DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA

JAIR ALEXANDER QUINTERO PÁNUCO

TUTOR

M. C. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 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.

Efecto de dapaglifozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de Miocardio con elevación del segmento ST.

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director de la UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

Jefa de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

M. C. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA

Tutor de Tesis
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

TITULO DEL PROTOCOLO: Efecto de dapaglifozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

INVESTIGADORES:

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

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: betuel_ivey@hotmail.com

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

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: ams03mx@hotmail.com

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

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: drangelcigarroa@gmail.com

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

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

L 2

Email: dr.adolfochavez@gmail.com

Dra. Rosalba Carolina García Méndez. Departamento de Investigación. Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

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

Teléfono: 5627 6900 ext 20932

ALUMNO DE ESPECIALIDAD

Jair Alexander Quintero Pánuco

Médico residente de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: jair.qpanuco@gmail.com

5/10/2020

**Lugar donde se realizará el estudio:
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Marzo 2021 – Agosto 2022**

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

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

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

M.C. Juan Betuel Ivey Miranda

PRESENTE

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

Número de Registro Institucional

R-2020-3604-037

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

ATENTAMENTE


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

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Celso y Consuelo por todo el apoyo incondicional que siempre me han dado, por toda la paciencia que desde que empecé en este largo camino han estado ahí para darme fuerza, ánimos y cariño para seguir adelante a pesar de todos los obstáculos que se han presentado en la vida. Gracias "Pa" y "Ma" por ser siempre un ejemplo de vida, de amor, un ejemplo de cómo se puede ser un buen profesionalista y estar siempre para la familia. Simplemente muchas gracias.

A mis hermanos, Karla, Junior por estar siempre apoyando en todo momento, por el ejemplo que me han dado como hermanos, a mi hermano Ulises que desde el cielo nos guía a toda la familia. A mis sobrinos Danna, Lupita, Celsin, Sofia y Ainhara por cada una de las alegrías que nos dan en la familia, por ser el motor en cada uno de nosotros.

A mi novia Lupita, por todo el apoyo que me has dado en este largo camino, por el apoyo incondicional que en todo momento me has brindado, por siempre estar ahí en las buenas y en las malas. Gracias Amor por todo el cariño y amor que me brindas para lograr todo lo que me propongo.

A mis maestros por las enseñanzas en esta larga travesía de la medicina, a todos los que a lo largo de la especialidad estuvieron al pendiente de enseñar, de tener el interés por lograr a ser mejor profesionalista, simplemente gracias.

A mis amigos, esos amigos que se vuelven hermanos a lo largo de la vida, que gracias al apoyo se ha logrado que este camino se volviera más fácil y que se disfrutara cada momento.

INDICE

I.	ABREVIATURAS	7
IB.	RESUMEN	8
II.	MARCO TEÓRICO	10
	II.A. Infarto Agudo de Miocardio e Insuficiencia Cardíaca Post IAM: Magnitud del Problema.....	10
	II.B. REMODELADO VENTRICULAR POST IAM	13
	II.C. DETERMINANTES DEL REMODELADO VENTRICULAR	16
	II.D. IMPORTANCIA DEL REMODELADO VENTRICULAR.....	20
	II.E. ABORDAJE DEL REMODELADO VENTRICULAR.....	20
	II.F. EVALUACION CUANTITATIVA DEL REMODELADO VENTRICULAR.....	23
	II.G. TERAPIA CONTRA EL REMODELADO VENTRICULAR POS-IAM.....	24
	II.H. INHIBIDORES SGLT-2: GENERALIDADES.....	24
	II.I. MECANISMO POTENCIALES DE LOS i-SGLT-2.....	27
	II.J. INHIBIDORES SGLT-2 Y POTENCIA ANTI-REMODELADO.....	29
	II.K. IMPACTO SOBRE EL REMODELADO VENTRICULAR DE ENSAYOS.....	32
	CLINICOS DE FASE.	
III.	JUSTIFICACION.....	33
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREVUNTA DE INVESTIGACION.....	34
V.	OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS.....	34
VI.	HIPOTESIS.....	35
VII.	PACIENTES Y METODOS.....	36
VIII.	DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	45
IX.	ANALISIS ESTADISTICO.....	52
X.	ASPECTOS ETICOS.....	53
XI.	RESULTADOS.....	55
XII.	DISCUSIÓN.....	65
XIII.	CONCLUSIONES.....	66
XIV.	REFERENCIA BILIOGRAFICAS.....	67
XV.	ANEXOS:	
	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	74

IA. ABREVIATURAS

ARA: antagonista de receptores de angiotensina.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

ECOTT: Ecocardiograma transtorácico.

RMC: Resonancia magnética cardíaca.

IC: Insuficiencia cardíaca.

FEr: Fracción de expulsión reducida.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

BB: Beta bloqueador

ARM: Antagonista de receptor de mineralocorticoides.

NT-pro-BNP: Péptido natriurético cerebral amino-terminal.

NYHA: New York Association.

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona.

iSGLT2: Inhibidor de cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

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

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

RV: Remodelado ventricular

IM: Infarto de miocardio.

ICPPI: Intervención coronaria percutánea primaria.

IB. RESUMEN

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

Introducción

Con el tiempo la mortalidad posterior a un evento de infarto agudo de miocardio ha disminuido debido a la terapia de reperfusión, los pacientes que sobreviven a un IAMCEST tienen el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (IC). Uno de los principales factores de riesgo es el remodelado ventricular (RV), este RV post-infarto es la base fisiopatológica de la insuficiencia cardiaca isquémica. Se ha estudiado que este remodelado puede prevenirse y en algunos casos revertirse. Fármacos como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona han demostrado prevenir el remodelado ventricular. Sin embargo, un alto porcentaje de paciente desarrollan remodelado ventricular. Recientemente los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), han demostrado beneficios a nivel cardiovascular. Varios estudios experimentales demostraron en modelos animales, y en pacientes con insuficiencia cardiaca potenciales efectos benéficos en el RV, sin embargo, este efecto de las glifozinas se desconoce sobre el RV.

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

Material y métodos: Se estudiarán paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST anterior del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado. Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio que hayan sido tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas. Se aleatorizaron a dos brazos (Dapaglifozina vs placebo) el cual se administrada por 12 meses. Se analizará el remodelado ventricular medido por volumen sistólico final mediante resonancia magnética cardiaca.

Análisis estadístico: Se realizará análisis descriptivo para identificar si hay valores perdidos o incongruentes. En caso de haberlos, se revisarán las hojas de captura para corregirlos. Posteriormente se hará análisis descriptivo para variables cuantitativas con media y desviación estándar; para distribución no semejante a lo normal se usará mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describirán en frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre grupos (Dapaglifozina vs placebo) se usará T de Student en caso de distribución normal, o U de Mann-Whitney en caso de

distribución no semejante a lo normal. Para comprar variables cualitativas se usará chi cuadrada o prueba exacta de Fisher (en caso de valores esperados menos a 5). Para la prueba de hipótesis se usará T de Student. En caso de que la distribución del volumen telesistólico tenga distribución no semejante a lo normal se realizara transformación logarítmica. Se usará el principio de análisis por intención a tratar. En todos los casos se considerará estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$. Se usará el programa StataSE, 14.0.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes, 10 pacientes pertenecieron al grupo control (47.6%) y 11 al grupo experimental (52.4%), conformado principalmente por hombres (85.7%), con edad promedio de 61 años. La principal comorbilidad presente en los pacientes fueron el tabaquismo (95.2%), la hipertensión arterial sistémica (57.1%) seguida de la diabetes mellitus (42.9%). En relación con los hallazgos por resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca, la mediana de los días entre el IAMCEST y la realización del estudio inicial fue de 5 días. Dentro de los parámetros evaluados, no se encontraron diferencias en los diámetros, volúmenes y la FEVI entre ambos grupos. Todos los valores de T1 y T2 nativos demuestran valores anormales (elevados) así como altos niveles de volumen extracelular (>30%), siendo más frecuentemente afectados en la región apical. Finalmente, se realizó la evaluación a 12 meses de los cambios cardíacos a través de RMN, solo se hicieron estudios sin uso de gadolinio por lo que no se pudo estimar el volumen extracelular. Solo el mapeo T2 basal fue significativamente más alto en el grupo experimental comparado con el grupo control, el resto de las variables evaluadas por RMN no presentaron diferencias significativas. Finalmente, en relación al remodelado reverso según la rama de tratamiento, existió un descenso de al menos 12.2 mL/m² ocurrió en el 80% de los pacientes, no existiendo diferencias significativas entre ambos los grupos de estudio (valor de $p = 0.586$)

Conclusiones: En pacientes con IAMCEST anterior y que fueron llevados a ICP exitosa, dapaglifozina no demostró ser estadísticamente significativo en la disminución del volumen telesistólico final por resonancia magnética comparado con placebo; una de las principales limitaciones el número de pacientes incluidos en el estudio. En el seguimiento a 12 meses no se presentaron efectos adversos demostrando que dapaglifozina es un fármaco seguro en este grupo de pacientes. En la evaluación de la calidad de vida se encontró que dapaglifozina mejor la calidad de salud en general, la función social, emocional y salud mental. Lo que abre un campo de oportunidad para estudios a futuro.

Palabras clave: Remodelado ventricular post infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, iSGLT-2, Resonancia Magnética Cardíaca.

EFFECTO DE DAPAGLIFOZINA EN EL REMODELADO VENTRICULAR DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

I. MARCO TEÓRICO

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

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

años posteriores al primer infarto de miocardio en el 8% de los hombres y el 18% de las mujeres entre 45 y 64 años.[3]

INSUFICIENCIA CARDIACA: MAGNITUD DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardíaca (IC) es una pandemia mundial en crecimiento con un aumento del 14% en la prevalencia desde 1990 a la asombrosa cifra de 41 millones de pacientes en todo el mundo en 2010. Con la mejora de los resultados cardiovasculares agudos y una mayor esperanza de vida, este número aumentará aún más. La IC ya es una de las principales causas de hospitalización en pacientes de edad avanzada. Esto se traduce en una carga financiera creciente en el sistema de salud; costó \$39,2 mil millones solo en los EE. UU. en 2010.[4]

El curso clínico del infarto de miocardio tratado con éxito se puede dividir en tres fases fisiopatológicas, la primera es donde la implementación de la terapia de reperfusión mecánica y / o farmacológica limita el infarto primario y logra la recuperación aguda del miocardio. La segunda es donde el proceso de restauración del flujo coronario inicia concomitantemente procesos nocivos que producen disfunción miocárdica transitoria ('aturdimiento') y expansión tardía del infarto, denominada 'lesión letal por reperfusión'. **La fase final ocurre en los meses posteriores al infarto de miocardio, cuando tanto el miocardio infartado como el no infartado son vulnerables a cambios adversos en la arquitectura ventricular, o 'remodelación ventricular'** incluyendo adelgazamiento progresivo y expansión de la pared ventricular infartada, dilatación de la cavidad, transición a una geometría ventricular más esférica, y finalmente disminución de la fracción de eyección.[5] **EL Remodelado Ventricular Adverso es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca post MI y todavía se observa en hasta en el 48-52% de los pacientes después de IAMCEST esto registrado en 2 cohortes contemporáneas.[6] [7] La remodelación posinfarto que conduce a la disfunción ventricular izquierda es un poderoso determinante pronóstico negativo. Este remodelado posinfarto es la base fisiopatológica de la**

Insuficiencia Cardíaca Isquémica así como el Remodelado Ventricular es la razón más común de insuficiencia cardíaca tardía después del infarto de miocardio.[8]

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

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





	 Cardiomyocyte	 Endothelial cell	 Fibroblast	 Leukocyte
Ischemic core/ infarct zone	Necrosis Apoptosis/necroptosis Stunning	Necrosis/apoptosis Loss of cell-cell contact Chemotaxis	Necrosis/ apoptosis	Cytokine release Phagocytosis Release of proteases Cytotoxicity
Infarct border zone	Hibernation/hypertrophy Degeneration/vacuolization Apoptosis/pyroptosis	Neo-angiogenesis (granulation tissue)	Myofibroblast Collagen synthesis (scar formation)	Cytokine release Proteases Cytotoxicity
Noninfarcted remote myocardium	Hypertrophy Apoptosis		Collagen synthesis (interstitial fibrosis)	
Role in promoting adverse ventricular remodeling	Loss of contractile myocardium Impaired diastolic function	Impaired tissue perfusion Inflammation	Scar formation Increased cardiac stiffness	Inflammatory injury

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

El conocimiento de los factores mecánicos y moleculares que conducen a la remodelación ventricular podría guiar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra la insuficiencia cardíaca. [12]La remodelación cardíaca se da como cambios en la expresión del genoma que resultan en cambios moleculares, celulares e intersticiales, que conducen a cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón y la vasculatura. La **reparación cardíaca después de un IAM resulta de una serie de eventos finamente orquestados y complejos**, que se pueden dividir en 4 fases: [8, 13–15]Una fase inflamatoria, una fase reparativa, fase proliferativa y fase madurativa. Iniciados por una intensa inflamación estéril e infiltración de células inmunes (fase inflamatoria) que sirven para digerir y eliminar las células dañadas y el tejido de la matriz extracelular ($\approx 3\text{--}4$ d en ratones), seguido de una fase reparadora con resolución de inflamación, proliferación de (fibroblastos), formación de cicatrices y neovascularización durante los próximos días. La activación inflamatoria temprana es un evento necesario para la transición a programas reparativos y proliferativos posteriores. La contención adecuada y oportuna y la resolución de la inflamación son determinantes adicionales de la calidad de la cicatrización de heridas; **Se debe lograr un equilibrio fisiológico adecuado entre estas 2 fases para una reparación óptima.** Una fase inflamatoria prolongada desproporcionadamente, de magnitud excesiva o insuficientemente suprimida puede provocar

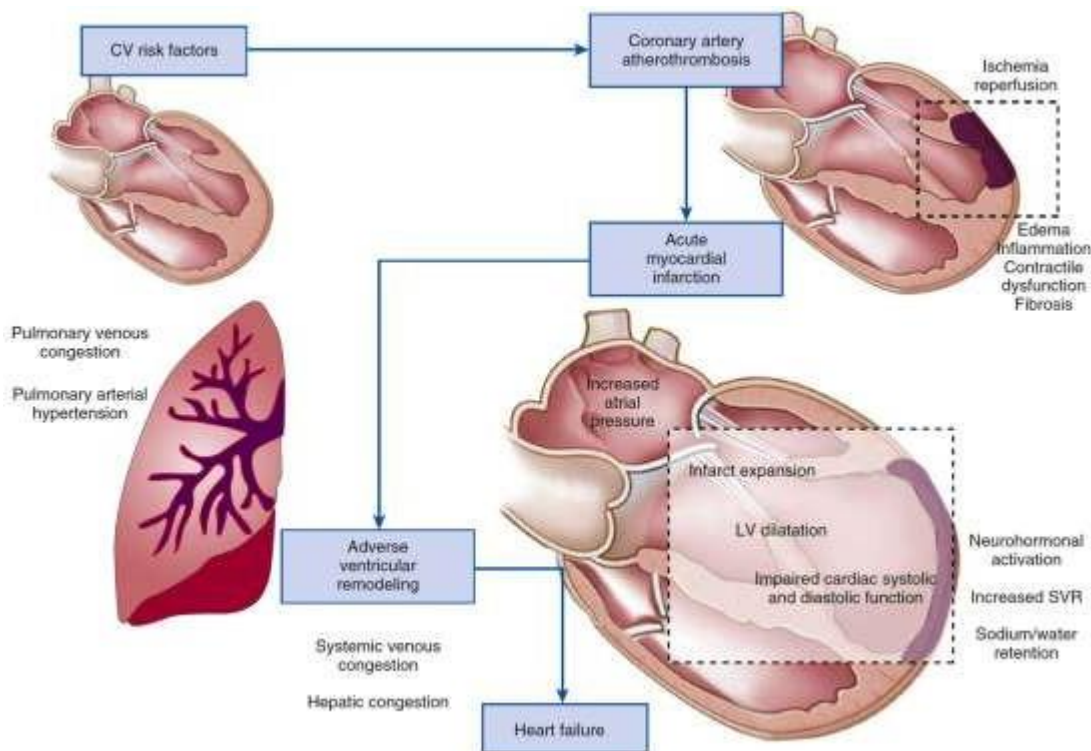
daño tisular sostenido y cicatrización inadecuada, formación defectuosa de cicatrices y una mayor pérdida de células y disfunción contráctil, promoviendo así la expansión del infarto, la remodelación adversa y la dilatación de la cámara. Fase Reparativa: La transición de la fase inflamatoria a la fase reparativa y proliferativa después del infarto de miocardio es impulsada por cambios en el microambiente cardíaco. La supresión oportuna y la contención espacial de la reacción inflamatoria postinfarto depende de la liberación de mediadores antiinflamatorios secretados (como IL-10, miembros de la familia TGF- β y mediadores derivados de lípidos) y de la activación de señales de parada intracelulares para inhibir la respuesta inmune innata. **Los defectos en las vías moleculares responsables de la supresión y resolución de la respuesta inflamatoria pueden estar involucrados en la patogénesis de la remodelación adversa y la insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio.** Fase Proliferativa: La expansión de la población de fibroblastos cardíacos y la conversión en miofibroblastos sintéticos son características de la fase proliferativa de la reparación cardíaca.[8] Los miofibroblastos son fibroblastos modulados fenotípicamente que desarrollan fibras de estrés y expresan proteínas contráctiles, como la actina del músculo liso α y la isoforma embrionaria de la miosina del músculo liso. Por lo tanto, después del infarto de miocardio, los fibroblastos intersticiales que sobreviven a la lesión isquémica, o las células reclutadas de áreas viables vecinas, pueden sufrir transdiferenciación de miofibroblastos, en respuesta al aumento de los niveles de TGF β bioactivo y a los cambios en la composición de la matriz extracelular circundante. Fase Madurativa: La fase proliferativa de la reparación cardíaca es seguida por la maduración de la cicatriz, ya que la matriz extracelular se retícula y las células reparadoras se desactivan y pueden sufrir apoptosis.

II. C. Determinantes Del Remodelado Ventricular Adverso

Tamaño del Infarto y "Fenómeno de No reflujo"

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

reperusión más completa, prevenir el no flujo y combatir los cambios adversos de remodelación.[11]



Remodelación ventricular adversa después de infarto agudo de miocardio (IAM). La aterotrombosis de la arteria coronaria aguda es la causa más común de infarto agudo de miocardio.

Postcarga, precarga y tensión de pared

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

resultado. Marcadores de estrés anormal en la pared, es decir, los péptidos natriuréticos predicen la remodelación cardíaca adversa y la insuficiencia cardíaca después del infarto de miocardio.[19]

Activación Neurohormonal

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

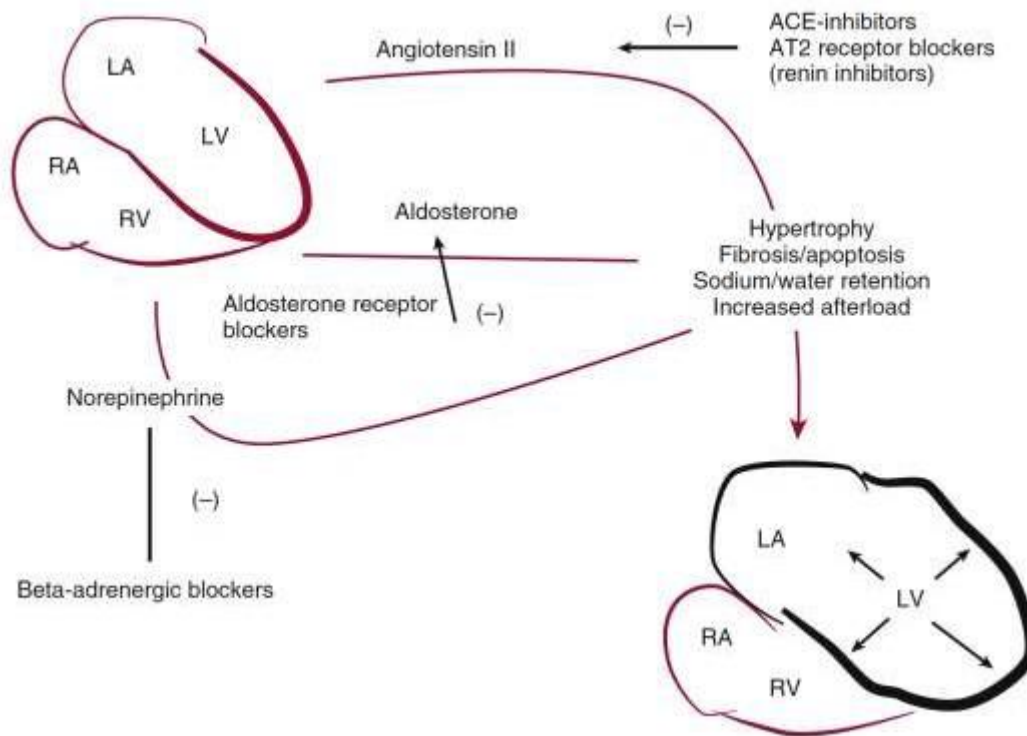


Figura: Activación neurohormonal y remodelación ventricular. La lesión tisular inicial y las consecuencias hemodinámicas inician la activación neurohormonal sistémica caracterizada por la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático neuroadrenérgico.

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

El Remodelado Ventricular (RV) se asocia con un mal resultado en pacientes con infarto agudo de miocardio. El Remodelado Ventricular es un predictor de insuficiencia cardíaca, **y por esta razón asume un valor pronóstico negativo.**[22] Cuando un paciente desarrolla Remodelado Ventricular postinfarto, tiene un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca o muerte súbita debido a una arritmia letal. La hipertrofia excéntrica, como la observada durante la remodelación ventricular posterior al infarto, se asocia con un aumento triple en el riesgo de eventos cardíacos adversos importantes, incluida la muerte por causas cardiovasculares, reinfarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y paro cardíaco (**HR: 3,1; IC del 95% : 1.9–4.8, $p < 0.01$**).[23] **Los volúmenes ventricular diastólico final y sistólico final se correlacionan directamente con la mortalidad y la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca: Solomon y colaboradores informaron un riesgo relativo de 1.06 (IC 95%: 1.02–1.11, $p = 0.009$) por cada 10 ml de aumento del volumen diastólico final y de 1.11 (IC 95%: 1.04–1.19, $p = 0.001$) por 10 ml de aumento en el volumen sistólico final.**

[24] La reversión de la remodelación del VI es un factor importante para reducir la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Por lo tanto, la evaluación del Remodelado Ventricular es de gran importancia, ya que el objetivo de la terapia en la insuficiencia cardíaca es invertir, detener o al menos retrasar la remodelación.** El grado de remodelación adversa se asoció con la mortalidad y, a pesar del seguimiento cercano, las tasas de mortalidad en los sobrevivientes de infarto de miocardio después del alta hospitalaria superaron el 5% y el 10% a 1 y 12 meses, respectivamente. [3]

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

El Remodelado Ventricular es un marcador sustituto establecido para la gravedad de la enfermedad después de un IAM. Usando la clasificación de Insuficiencia Cardíaca (IC) del American College of

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

TRATAMIENTO MEDICO GUIADO POR GUIAS

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

Bloqueadores de angiotensina y aldosterona El uso de inhibidores de la ECA en pacientes con IAM representa uno de los éxitos más ilustres de la investigación traslacional. La investigación en animales con IAM demostró la activación de la activación sistémica y regional del sistema renina- angiotensina e identificó en la ECA un paso limitante en cascada. [11, 28] **La reducción de los niveles de angiotensina II con inhibidores de la ECA mejoró significativamente el proceso de remodelación ventricular, previniendo la remodelación adversa**. Sin embargo, esos ensayos clínicos mostraron que los beneficios acumulados para los diferentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina- aldosterona **se limitaban principalmente a aquellos pacientes que ya mostraban signos de**

remodelación adversa antes del inicio de la terapia (es decir, agrandamiento del ventrículo izquierdo o disfunción sistólica) [29, 30]. Aquellos pacientes con pequeños tamaños de infarto o pequeñas áreas de anomalías en el movimiento de la pared y función sistólica global preservada tendieron a tener un buen desempeño, independientemente del tratamiento.

TABLE 36-3 Medical Therapy to Prevent or Treat Adverse Ventricular Remodeling

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

LOE, Level of evidence; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction.

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

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

II. G. Terapias contra el Remodelado Ventricular post IAM

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

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

Tabla: Terapias capaces de inducir el remodelado reverso.

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

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

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

más baja del otro resultado de eficacia primaria previamente especificado (el compuesto de eventos cardiovasculares o Hospitalización por IC) que reflejó una tasa más baja de hospitalización por IC. [34]También se han informado reducciones significativas en hospitalización por IC para canagliflozina, en el programa de Estudio de Evaluación Cardiovascular de Canagliflozina (CANVAS).[35] **Estos efectos consistentes de la terapia de reducción de glucosa SGLT2i en hospitalización por IC sugieren que los beneficios pueden ser un efecto de clase y tal vez independiente del control glucémico.** [36]Es probable que este sea el caso ya que el ensayo Dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (DAPA-HF) informó recientemente que la dapagliflozina redujo significativamente la incidencia de ECV y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con y sin DM2.[37, 38]

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

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

METABOLISMO DE ENERGÍA CARDIACA MEJORADO. Cambios dramáticos en el metabolismo energético ocurren en el corazón que falla. A medida que progresa la insuficiencia cardíaca, se produce una disminución continua en el metabolismo oxidativo mitocondrial, y el corazón se vuelve más dependiente de la glucólisis como fuente de energía. La oxidación de la glucosa mitocondrial disminuye en el corazón que falla, lo que lleva a una disminución en la producción de energía y un corazón sin combustible. El desacoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa en el corazón que falla también conduce a una mayor producción de protones que conduce a una disminución de la eficiencia cardíaca (trabajo cardíaco / consumo de O₂). Esta disminución en la eficiencia cardíaca no se limita a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, sino que también ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada con hipertrofia ventricular izquierda (VI) que también tienen una reducción de eficiencia mecánica del VI. Se ha propuesto que los efectos beneficiosos de los inhibidores de SGLT2 en la cardíaca y mejorar la eficiencia cardíaca. [31] Los inhibidores de SGLT2 aumentan los niveles de cetonas circulantes, secundarios a la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, que luego son utilizados por el hígado para la cetogénesis. Los niveles circulantes de cetonas pueden aumentar después del tratamiento con inhibidores de SGLT2 incluso en ausencia de diabetes. Estas cetonas se han propuesto para mejorar la energía y la eficiencia cardíacas al ser un combustible "ahorrativo" para el corazón. Sin embargo, hemos demostrado que las

cetonas no son una fuente más eficiente de combustible para el corazón, sino que son una fuente adicional de combustible para el corazón que falla. El corazón que falla tiene "falta de energía", debido principalmente a una disminución en el metabolismo oxidativo mitocondrial. La oxidación de la cetona aumenta en el corazón que falla, que se ha propuesto que es un proceso metabólico adaptativo. El aumento de los niveles de cetonas en plasma en la sangre debido a la inhibición de SGLT2 aumenta las tasas de oxidación de cetonas cardíacas y, por lo tanto, mejora el suministro de energía al corazón que falla. [31] En ratones diabéticos cardiomiopáticos, los aumentos inducidos por empagliflozina en la oxidación de cetonas cardíacas proporcionan una fuente adicional de combustible para el corazón, que se asocia con una mejora en el rendimiento cardíaco.

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

PREVENIR EL REMODELAMIENTO CARDIACO ADVERSO.

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

PREVENCIÓN DE LESIONES POR ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.

La lesión por isquemia / reperfusión puede promover la muerte de células cardiomiocíticas y la insuficiencia cardíaca. La evidencia experimental reciente sugiere que la inhibición de SGLT2 tiene un efecto cardioprotector contra la lesión por isquemia / reperfusión tanto en ratas diabéticas como

no diabéticas. Este efecto beneficioso de la inhibición de SGLT2 sobre la lesión por isquemia/reperfusión se asocia con una disminución en la actividad de calmodulina quinasa II, lo que resulta en un flujo mejorado de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico y una mayor contractilidad. Sin embargo, si este efecto ocurre en humanos sigue sin estar claro. [39, 44]

MODELOS PRECLINICOS CON DAPAGLIFLOZINA

Durante el infarto de miocardio, los macrófagos infiltrados tienen funciones fundamentales en la remodelación cardíaca y la transición retardada del fenotipo de macrófagos M1 hacia M2 se considera uno de los principales factores para la remodelación ventricular adversa. Tsung-Ming Lee y colaboradores Investigaron si la dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio- glucosa 2 (SGLT2), atenúa la fibrosis cardíaca a través del fenotipo regulador de los macrófagos mediante una vía reactiva dependiente de especies de oxígeno y nitrógeno (RONS) / STAT3 en ratas postinfarto. Las ratas Wistar macho normoglucémicas se sometieron a ligadura coronaria y luego se aleatorizaron a solución salina, dapagliflozina (un inhibidor específico de SGLT2), florizina (un inhibidor inespecífico de SGLT1 / 2), dapagliflozina + S3I-201 (un inhibidor de STAT3) o florizina + S3-201 por 4 semanas. Hubo tamaños de infarto similares entre los grupos de infarto en las etapas aguda y crónica del infarto. En el día 3 después del infarto, el post-infarto se asoció con mayores niveles de superóxido y nitrotirosina, que pueden inhibirse mediante la administración de dapagliflozina o florizina. **Los inhibidores de SGLT2 aumentaron significativamente la actividad de STAT3, la translocación nuclear de STAT3, los niveles de IL-10 en el miocardio y el porcentaje de infiltración de macrófagos M2.** En el día 28 después del infarto, los inhibidores de SGLT2 se asociaron con infiltración atenuada de miofibroblastos y fibrosis cardíaca. Aunque la florizina disminuyó la infiltración de miofibroblastos, el efecto de la dapagliflozina en la infiltración atenuada de miofibroblastos fue significativamente mayor que la florizina. Los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre la fibrosis cardíaca se anularon al agregar S3I-201. Además, los efectos de la

dapagliflozina sobre la actividad de STAT3 y los niveles de IL-10 en el miocardio se pueden revertir con 3-morfolinosidnonimina, un generador de peroxinitrito. **En conjunto, estas observaciones proporcionan un nuevo mecanismo de polarización M2 mediada por inhibidores de SGLT2a través de una vía mediada por STAT3 dependiente de RONS y los inhibidores selectivos de SGLT2 son más eficaces para atenuar la infiltración de miofibroblastos durante la remodelación postinfarto.**[45]

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

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

III. JUSTIFICACIÓN

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

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

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

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La cardiopatía isquémica es un problema de salud mundial. La mortalidad posterior a un infarto de miocardio y el deterioro funcional posterior a este continúan siendo muy elevadas. El tratamiento intervencionista es el estándar de oro para el manejo de este padecimiento, no obstante un grupo significativo de estos pacientes presentan dilatación del ventrículo izquierdo y deterioro de la función sistólica del mismo a pesar de manejo óptimo y oportuno del infarto. Esta evolución desfavorable es lo que se conoce como remodelado ventricular adverso. Desconocemos el impacto del manejo con dapaglifozina en este contexto y creemos que el inicio de este fármaco en forma temprana pudiera tener un efecto benéfico sobre el remodelado cardiaco. Esto se sustenta en la evidencia observada en pacientes con insuficiencia cardiaca, y en múltiples modelos animales.

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta:

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

- I ¿Cuál es el efecto de dapaglifozina sobre el volumen telesistólico en comparación con placebo sobre el remodelado cardiaco posterior a 12 meses de tratamiento?

V. OBJETIVO PRINCIPAL.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas: Determinar el efecto de dapaglifozina sobre el volumen telesistólico en comparación con placebo sobre el remodelado cardiaco posterior a 12 meses de tratamiento.

Objetivos secundarios:

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

1. Determinar el efecto de dapaglifozina en comparación con placebo sobre los niveles de péptidos natriuréticos posterior 6 meses de tratamiento
2. Determinar el efecto de la administración temprana de dapaglifozina en comparación con placebo sobre la calidad de vida posterior a 6 meses de tratamiento.

VI. HIPÓTESIS:

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

VII. PACIENTES Y MÉTODOS:

VII. I. Marco poblacional.

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

B. Población accesible: Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de localización anterior tratados con ICP Primaria exitosa dentro de 12 horas de inicio de los síntomas que sean pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevará a cabo de agosto de 2020 a diciembre de 2022.

VII. II. Diseño muestral.

A. Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra:

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

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

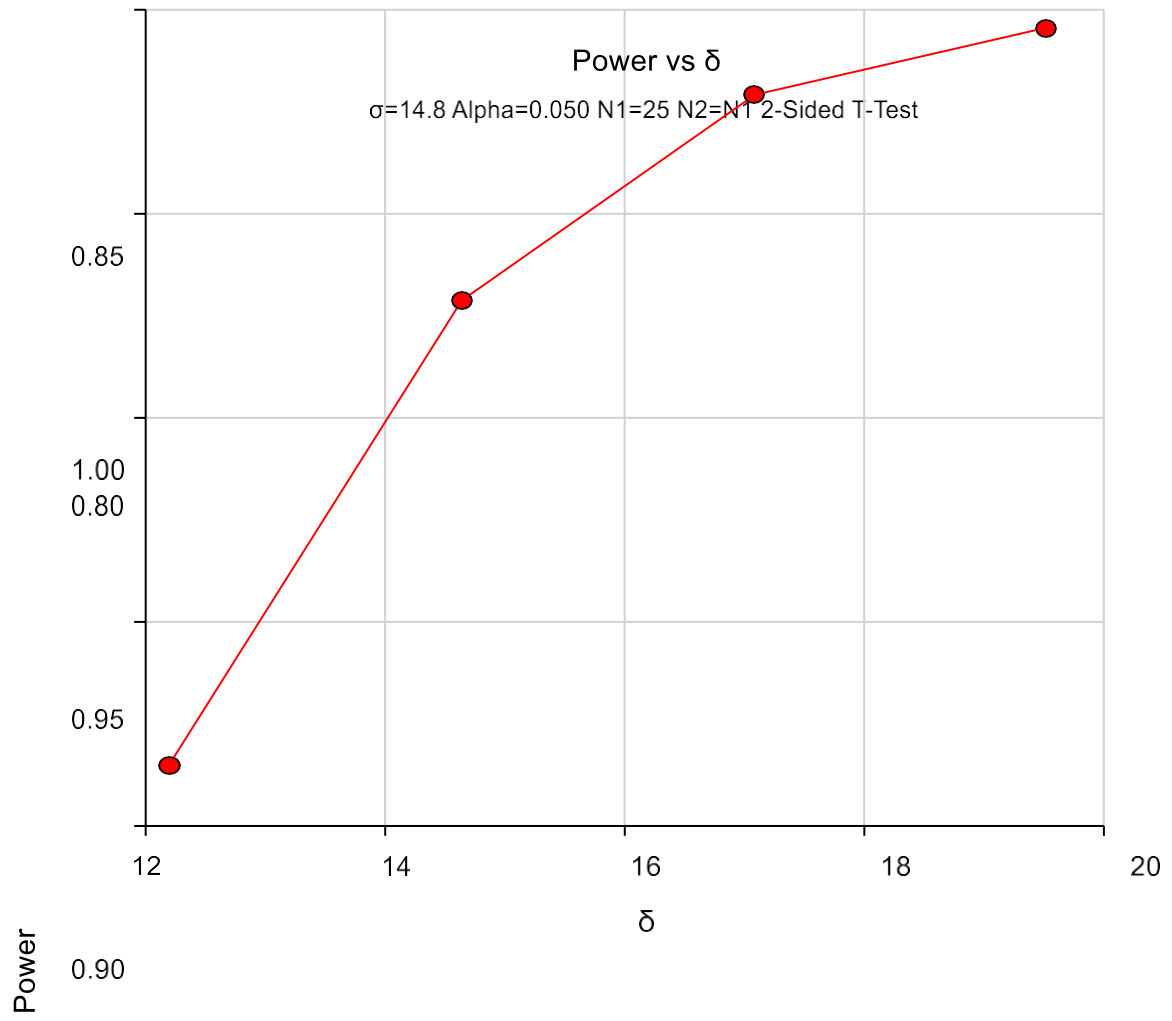
Se utilizó un valor de alfa de 0.05 a dos colas y un poder de 0.80. De acuerdo al estudio de Duengen y colaboradores (Am Heart J 2020;224:129-37; doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.0) tenemos que la desviación estándar del cambio del volumen telesistólico en pacientes en etapa de remodelado es de 14.8 ml/m².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

En la actualidad, no existe un valor de corte universalmente aceptado para determinar cuánto es un cambio clínicamente relevante en la reducción del volumen telesistólico. En

acuerdo con el equipo de insuficiencia cardiaca, consideramos que una maniobra que redujera al menos 25% el volumen telesistólico es un efecto clínicamente relevante. Tomando en cuenta el estudio antes citado del Duengen y colaboradores, la media de volumen telesistólico es 48.8 ml/m². Por lo tanto, el 25% de 48.8 es 12.2 ml/m². Consecuentemente 12.2 ml/m² fue el tamaño del efecto que se usó para calcular el tamaño de la muestra.

Poder el estudio: De acuerdo con el software especializado en cálculos de tamaño de la muestra PASS (2019 Power Analysis and Sample Size Software; NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass), tenemos que con 25 pacientes por grupo tendremos más de 80% de poder (eje de las Y en la figura de abajo) para detectar una diferencia del 12.2 ml/m² (que equivale al 20% de la media), poder mayor al 90% para una diferencia de 14.64 ml/m² (que equivale al 25% de la media), poder mayor al 95% para una diferencia de 17.08 ml/m² (que equivale al 30% de la media), y poder del 99% para una diferencia de 19.52 ml/m² (que equivale al 35% de la media). Es decir, con el tamaño de la muestra antes mencionado tendremos suficiente poder para contrastar una diferencia mayor o igual al 25% con el cambio de volumen telesistólico.

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



VII. III. Características del diseño

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

VII. IV. Criterios de selección:

1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de infarto agudo al miocardio de localización anterior tratados con ICP primaria dentro 12 horas inicio de los síntomas.
- b. Mayores de 18 años.
- c. Cualquier género.
- d. Con consentimiento informado para participar en el estudio.
- e. Presión arterial antes de la primera dosis del medicamento: sistólica > 100 mmHg
- f. Presión arterial antes de la primera dosis del medicamento: diastólica > 70 mmHg

2. Criterios de No Inclusión:

- a. Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CKD-EPI <30 ml/min/1.73 m².
 - i. Este criterio se incluyó dadas las indicaciones actuales de dapagliflozina

- b. Paciente en el que esté planeado realizar estudio de revascularización quirúrgica o percutánea durante los próximos 12 meses
- c. Que estén participando en otro ensayo clínico

- d. Pacientes que tengan planeado cambio de domicilio en los próximos 12 meses.
- e. Inestabilidad hemodinámica definida por la administración intravenosa de catecolaminas, sensibilizadores de calcio o inhibidores de la fosfodiesterasa.
- f. Que sea incapaz de cumplir con las instrucciones o procedimientos del estudio
- g. Alergia conocida a los inhibidores de SGLT-2

- h. > 1 episodio de hipoglucemia severa en los últimos 12 meses

- i. Infección aguda sintomática del tracto urinario (ITU) o infección genital

- j. Pacientes actualmente en tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT-2 o que hayan recibido tratamiento con cualquier inhibidor de SGLT-2 dentro de las 4 semanas previas a la visita de selección
- k. PH de la sangre (potencial de hidrógeno) <7,32
- l. Mujeres embarazadas
- m. Paciente con insuficiencia hepática severa
- n. Paciente con contraindicación para resonancia magnética como:
Implantes metálicos.
Trastornos de pánico, ansiedad o claustrofobia.

- o. Cualquier otro que a criterio del investigador ponga al paciente en riesgo o pueda influir los resultados del estudio en opinión del investigador, o que el investigador considere que el paciente no es adecuado para el estudio.

3. Criterios de Eliminación:

- a. Sujetos que deseen salir del estudio.

VII. v. Estudios paraclínicos.

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

- Glucosa.
- Creatinina.
- Examen general de orina
- Hemoglobina glucosilada
- Péptido natriurético

Se realizarán los siguientes estudios de gabinete

- Ecocardiograma transtorácico.
- Resonancia magnética cardiaca.

Para evaluar la reproducibilidad y validez de la resonancia magnética, se seleccionarán 10 estudios al azar los cuales serán guardados de manera anonimizada. Posterior a un mes de se hayan realizado, el medico encargado de interpretar estos estudios volverá a analizarlos. El medico no sabrá qué estudio está analizando pues estará aninimizado. Una vez que se hayan analizado estos estudios, se evaluara la reproducibilidad mediante coeficiente de correlación intraclase, y también se verá que no haya sesgo sistemático con el meto de Bland-Altman. Cabe mencionar que este análisis se realizara con fines principalmente académicos, ya que ha sido demostrado en innumerables estudios que la resonancia magnética es el estañar de oro para evaluar volúmenes del ventrículo izquierdo debido principalmente a su reproducibilidad ($R > 0.95$).

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

VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Dapaglifozina	Fármaco inhibidor de cotransportadores sodio-glucosa tipo 2	Los pacientes serán aleatorizados a dos grupos: 1. Dapaglifozina 2. Placebo	Maniobra (independiente)	Cualitativa	Grupo 1 (Dapaglifozina) Grupo 2 (placebo)
Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo	Cantidad de sangre que queda en el ventrículo del corazón al finalizar la sístole	Se medirá mediante resonancia magnética cardiaca en forma basal al día 7 post-infarto y a los 12 meses de tratamiento	Dependiente (objetivo primario)	Cuantitativa	mL/m ²
Natriopeptidos	Conjunto de hormonas cardíacas liberadas en respuesta al estrés parietal.	Se medirán en forma basal, a las 6 semanas. Se reportará la diferencia respecto al basal en porcentaje de reducción o incremento.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	Pg/dL
Calidad de vida	Escala que cuantifica diversos factores para otorgar un puntaje conocido como calidad de vida.	Se dará al paciente la escala de calidad de vida de Kansas (KCCQ) la cual es autoaplicable.	Dependiente (objetivo secundario)	Cuantitativa	Puntos
Muerte u hospitalización por falla cardíaca o visita a emergencias.	Muerte: Ausencia de signos vitales y actividad eléctrica cardiaca. Hospitalización por falla cardíaca: Acto de ser ingresado en el hospital para recibir tratamiento intravenoso por retención de líquidos u otros. Visita a emergencias: Acto de acudir al servicio de urgencias para recibir atención	Evidencia a través del expediente clínico o de interrogatorio a través de familiar de que el paciente ha fallecido.	Descriptiva	Cualitativa dicotómica	(0=no, 1=si)
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptora	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptora	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1 = hombre
Presión arterial sistólica	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la sístole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Descriptora	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la diástole ventricular.	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Descriptora	Cuantitativa continua	mmHg
Superficie corporal total	Son los metros cuadrados de superficie corporal calculado a través de la talla y el peso.	Se calculará con la fórmula de Mosteller en la primera consulta a través del peso y la talla.	Descriptora	Cuantitativa continua	Metros cuadrados
Frecuencia cardiaca	Número de veces que el corazón se contrae en un minuto	Se tomará mediante auscultación directa del área precordial contando el número de latidos en un minuto	Dependiente	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio	Descriptora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Diabetes mellitus	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Documentación en el expediente e interrogatorio de que el paciente tenga el antecedente	Descriptora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente

Cardiopatía isquémica	Enfermedad cardíaca producida por acumulación de placas de colesterol en las arterias coronarias que afecta la función miocárdica	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptor	Cualitativa	0=ausente 1=presente
Uso de IECAs	Acción de que el paciente tome un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas
Uso de ARAs	Acción de que el paciente tome un bloqueador del receptor de angiotensina	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas
Uso de betabloqueadores	Acción de que el paciente tome un betabloqueador	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas
Uso de antagonistas de mineralocorticoides	Acción de que el paciente tome un antagonista de aldosterona	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico. Se documentará el nombre del medicamento y se escribirá cuantos miligramos toma en 24 horas.	Descriptor	Cuantitativa	Miligramos en 24 horas

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

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

Reclutamiento.

1. Todos los días el investigador Jair Alexander Quintero Pánuco revisará los expedientes de los pacientes que se ingresen al hospital con diagnóstico de infarto agudo de miocardio mediante los censos de hospitalización en Intracard. Se buscarán aquellos que hayan sido manejados con intervencionismo coronario percutáneo en las primeras 12 horas postinfarto. Aquellos que cumplan tal criterio serán entrevistados para evaluar que cumplan con el resto de los criterios de inclusión.
2. En la entrevista se revisarán los estudios de laboratorio y ecocardiograma basales del paciente para evaluar los criterios de inclusión.
3. Aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de selección serán invitados a participar en el estudio alguno de los co-investigadores, quienes no son médicos tratantes del paciente.
4. Si el paciente cumple los criterios de inclusión y firma el consentimiento informado ingresará al estudio.
5. La periodicidad de los estudios se encuentra resumido en la tabla 1.

CUADRO 1. Seguimiento de pacientes				
	Basal	2 meses	4 meses	6 meses
Glucosa	X	X	X	X
Creatinina	X	X	X	X
Hgb A1c	x	X	X	X
Examen general de orina	X	X	X	X
Resonancia magnética	X			X
Natriopéptidos	X			X
Calidad de vida	X			X
Cita cardiológica	X	X	X	X

Asignación de la maniobra.

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

Generación de la secuencia: los pacientes serán asignados a los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios generados mediante la plataforma randomization.com. No se usarán factores de estratificación.

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

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

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

Cegamiento.

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

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

Seguimiento.

Posterior a la asignación de la maniobra, se citará a los pacientes de acuerdo con lo descrito en el Cuadro 1.

Previo a cada visita cardiológica se realizarán los estudios de laboratorio y gabinete correspondientes de acuerdo con lo descrito en el cuadro 1.

En las visitas de Cardiología se realizará revisión médica completa que incluirá medición de signos y exploración física completa. El asistente de investigación vaciara la información obtenida en una hoja de datos de Excel (tal hoja no tiene la información del grupo al que fue asignado el paciente) 6 meses posterior a la aleatorización, se tomarán estudios de laboratorio y gabinete de acuerdo con lo descrito en el cuadro 1.

Planes para evitar el abandono de los pacientes.

Inicia con los criterios de selección al no incluir pacientes que tienen planeado cambiar de domicilio en los próximos 6 meses. Las citas frecuentes permitirán que los pacientes tengan un seguimiento estrecho donde se les retroalimentará sobre la importancia de su participación en el estudio y se les estimulará para continuar el seguimiento.

Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les pedirá dirección exacta de su domicilio y por lo menos tres teléfonos distintos donde puedan ser localizados.

En caso de que un paciente falte a alguna de las citas se localizará vía telefónica y se interrogará el motivo de su inasistencia. En caso de que no sea posible localizar al paciente vía telefónica a pesar de intentar con los tres números obtenidos, se realizará visita domiciliaria para investigar tal motivo (a cargo de GHMZ). Si el paciente no puede ser localizado de ninguna de las dos maneras se considerará como perdido y se eliminará del

estudio.

Manejo de la información.

Una vez finalizada cada fase del estudio, se revisará la base de datos para confirmar la correcta captura de los datos. La base de datos de Excel estará dividida en dos partes, una de ellas en mano del asistente de investigación, donde está especificado a que grupo fue asignado el paciente y se almacenarán los resultados de los auxiliares de diagnóstico solicitados. La otra parte de la base de datos estará en manos de GHMZ donde almacenará el resto de las variables.

Los resultados de los auxiliares diagnósticos serán recogidos exclusivamente por el asistente de investigación para revisar la calidad de la maniobra y realizar las recomendaciones necesarias en caso pertinente.

GHMZ y JBIM no revisarán los resultados de los auxiliares diagnósticos. Ambos documentos de Excel estarán cifrados por una contraseña que solo conocerán el asistente de investigación, GHMZ y JBIM. Al finalizar el estudio se fusionarán ambas bases de datos.

Monitoreo del estudio

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

Monitoreo de la seguridad de los pacientes: En las visitas médicas programadas se realizará exploración física completa con una atención detallada a signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Se medirá peso, talla, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, se considerará efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud.

En caso de presentarse un efecto adverso, se notificará a más tardar al día hábil siguiente a los Comités de Ética y de investigación correspondiente.

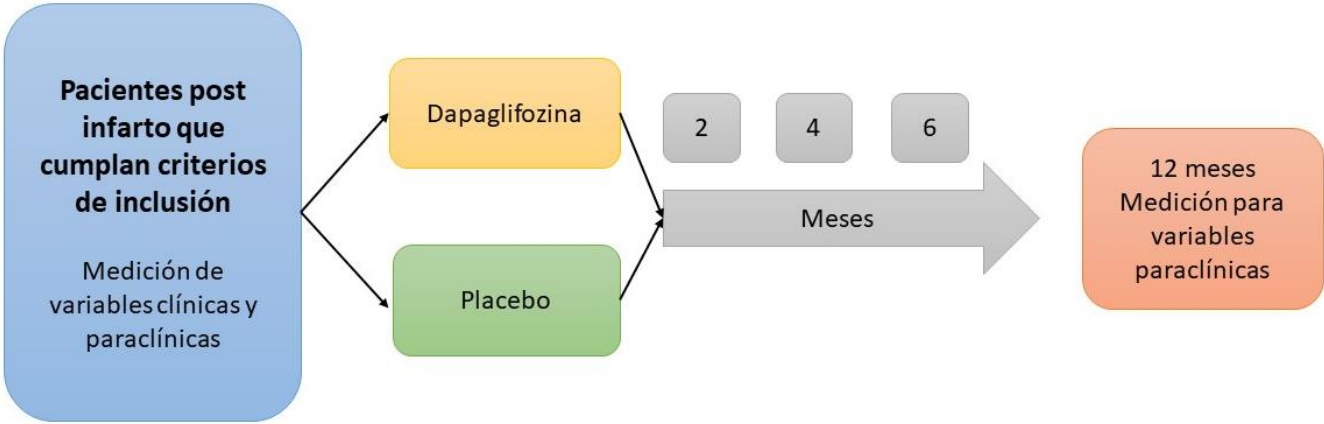
En caso de ocurrir un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificará de inmediato al Comité de Investigación correspondiente. Cabe destacar que la dapagliflozina es un medicamento aceptado por las instituciones de máximo rigor científico


como la FDA, EMA y COFREPRIS, en Estados Unidos, Europa, y nuestro país, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la posibilidad de que ocurran efectos adversos severos es sumamente baja.

Los investigadores consideraremos como efectos adversos a registrarse como potenciales complicaciones los siguientes:

- a) Infección de vías urinarias
- b) Infecciones genitales
- c) Hipoglucemia sintomática
- d) Alergia
- e) Deterioro de la función renal
- f) Cetoacidosis diabética
- g) Hipotensión
- h) Pie diabético

Flujograma del estudio



 Visitas de seguimiento con cita a Cardiología y estudio de laboratorios

La estrategia para vigilar y reportar los efectos secundarios se basa en los estudios paraclínicos y las visitas programadas de manera basal, y a los 2, 4, 6 y 12 meses. En esos estudios se realizará rutinariamente examen general de orina y laboratorios para determinar si hubo infección de vías urinarias, hipoglucemia, deterioro de la función renal o hipoglucemia severa con riesgo de cetoacidosis diabética. Con la exploración física se buscará dirigidamente y se interrogará sobre síntomas sugestivos de infección del tracto genital, alergia, hipotensión y pie diabético. Además, a los pacientes se les proporcionará un número de teléfono para que puedan comunicarse con el investigador en caso de tener síntomas sugestivos de complicaciones. En caso de sospecha de infección urinaria, se solicitará urocultivo y se iniciará tratamiento de acuerdo con los lineamientos institucionales. En caso de haber un efecto adverso severo se suspenderá la administración del medicamento al paciente, y tal como se mencionó arriba, se notificará a más tardar al día hábil siguiente al Comité de ética y de investigación correspondientes.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

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

X. ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio experimental.

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

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

Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios paraclínicos serán plenamente anónimas y

no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre los participantes. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio de este, se solicitara consentimiento informado. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención medica habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado será impreso y formado por duplicado con una copia para el paciente. La invitación a participar en este estudio se realizará por GHMZ y JBIM, quienes no serán médico tratante de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.

XL RESULTADOS.

Se incluyeron 21 pacientes, 10 pacientes pertenecieron al grupo control (47.6%) y 11 al grupo experimental (52.4%), conformado principalmente por hombres (85.7%), con edad promedio de 61 años. La principal comorbilidad presente en los pacientes fueron el tabaquismo (95.2%), la hipertensión arterial sistémica (57.1%) seguida de la diabetes mellitus (42.9%). Dentro del cuadro clínico la mayoría de los pacientes fueron clase Killip Kimball II (57.1%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En la tabla 1 se muestran las características basales de la población de estudio.

Característica basal	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Edad (años)	61.8±7.3*	61.2±9*	62.3±5.7*	0.725 (NS) ^τ
Sexo				
Masculino	18 (85.7%) [^]	9 (90%) [^]	9 (81.8%) [^]	1 (NS) ^φ
Femenino	3 (14.3%) [^]	1 (10%) [^]	2 (18.1%) [^]	
IMC (kg/m ²)	24.8 (23.2-30.4) ^o	24.9 (23.7-31.1) ^o	24.8 (23-29.4) ^o	0.624 (NS) ^υ
HAS	12 (57.1%) [^]	7 (70%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.387 (NS) ^φ
DM2	9 (42.9%) [^]	4 (40%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^φ
DLP	7 (33.3%) [^]	2 (20%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.361 (NS) ^φ
Tabaquismo	20 (95.2%) [^]	9 (90%) [^]	11 (100%) [^]	1 (NS) ^φ
Cardiopatía isquémica	2 (9.5%) [^]	2 (20%) [^]	0 (0%) [^]	0.214 (NS) ^φ
Arritmia	1 (9.5%) [^]	0 (0%) [^]	1 (9%) [^]	1 (NS) ^φ
<i>Killip Kimball</i>				
I	9 (42.8%) [^]	5 (50%) [^]	4 (36.3%) [^]	0.669 (NS) ^ζ
II	12 (57.1%) [^]	5 (50%) [^]	7 (63.6%) [^]	
III	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	
IV	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	0 (0%) [^]	

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

En relación con los hallazgos bioquímicos, todos los pacientes presentaban elevación de troponinas y NT-ProBNP, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. En relación al nivel máximo de creatinina, tasa de filtrado glomerular y nivel máximo de troponina no se encontraron diferencias significativas. A continuación, en la tabla 2 se resumen las variables bioquímicas iniciales en el estudio.

Variable bioquímica inicial	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1.03±0.2*	1.06±0.16*	1.0±0.24*	0.529 (NS) ^τ
TFG (m/min/1.73 m ²)	77.3±14.5*	75.3±14.1*	79.1±15.3*	0.555 (NS) ^τ
Troponina inicial (pg/mL)	1328 (303.5-3378) ^o	1875.5 (345-7664) ^o	1066 (262-2461) ^o	0.502 (NS) ^υ
Troponina máxima (pg/mL)	10000 (6069-10000) ^o	10000 (5142-10000) ^o	10000 (6466-10000) ^o	0.596 (NS) ^υ
NT-ProBNP (pg/mL)	1340 (904.5-1965) ^o	1270 (1080-1962) ^o	1800 (850-3857) ^o	0.968 (NS) ^υ

Tabla 2. Variables bioquímicas en la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student para grupos independientes ^τ; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann Whitney ^υ. Abreviaturas: No significativo.

Dentro de los hallazgos relacionados con el IAMCEST, todos los pacientes sufrieron de un IAMCEST de localización anterior con la arteria descendente anterior como la responsable del infarto, sin embargo, la mayor parte tenían afección de otra arteria coronaria (52.3%). En relación al tiempo total de isquemia el promedio osciló los 363 minutos, es decir, poco más de 6 horas totales de isquemia. No se demostraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. En la tabla 3 se resumen las características del IAMCEST.

Variable relacionada al IAMCEST	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Enfermedad coronaria monovaso	10 (47.6%) [^]	5 (50%) [^]	5 (45.4%) [^]	1 (NS) ^φ
Enfermedad coronaria de múltiples vasos	11 (52.3%) [^]	5 (50%) [^]	6 (54.5%) [^]	1 (NS) ^φ
Número de arterias enfermas				
1	10 (47.6%) [^]	5 (50%) [^]	5 (45.4%) [^]	0.663 (NS) ^φ
2	6 (28.5%) [^]	2 (20%) [^]	4 (36.3%) [^]	
3	5 (23.8%) [^]	3 (30%) [^]	2 (18.1%) [^]	
Tiempo total de isquemia (minutos)	363.9±173.1*	291.4±174.8*	429.9±149.7*	0.065 (NS) ^τ

Tabla 3. Características del infarto agudo de miocardio en la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher[□]; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student[□]. Abreviaturas: NS No significativo.

En relación con los hallazgos por resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca, la mediana de los días entre el IAMCEST y la realización del estudio inicial fue de 5 días. Dentro de los parámetros evaluados, no se encontraron diferencias en los diámetros, volúmenes y la FEVI entre ambos grupos. Todos los valores de T1 y T2 nativos demuestran valores anormales (elevados) así como altos niveles de volumen extracelular (>30%), siendo más frecuentemente afectados en la región apical. Se demostró que los niveles de volumen extracelular fueron significativamente más altos en el grupo experimental en la porción media y apical comparado con el grupo control (p<0.05). A continuación en la tabla 4 se resumen las alteraciones encontradas evaluadas por RMN en la población de estudio.

Variable asociada a la RMN	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Tiempo IAM-RMN (días)	5 (4.5-7) ^o	5.5 (5-6) ^o	5 (4-7) ^o	0.857 (NS) ^υ
DDVI indexado (mm/m ²)	26.7±2.8*	26.7±3.4*	26.8±2.3*	0.929 (NS) ^τ
DSVI indexado (mm/m ²)	17.8±2.9*	17.6±3.6*	17.9±2.2*	0.817 (NS) ^τ
FEVI (%)	46 (43.5-49) ^o	44 (43-47) ^o	48 (44-50) ^o	0.149 (NS) ^υ
VTD indexado (mL/m ²)	61.4±12.7*	58.6±10.9*	63.9±14.2*	0.352 (NS) ^τ
VTS indexado (mL/m ²)	34.9 (27.15-38.5) ^o	33.25 (19.2-38.2) ^o	36.3 (29.4-38.5) ^o	0.624 (NS) ^υ
VTS indexado con corrección logarítmica	1.54 (1.42-1.58) ^o	1.51 (1.28-1.58) ^o	1.55 (1.46-1.58) ^o	0.575 (NS) ^υ
Masa ventricular izquierda indexada (g/m ²)	65.3 (59.7-79.3) ^o	66.65 (59.7-71.1) ^o	64.3 (59.7-87.5) ^o	0.944 (NS) ^υ
Mapeo T1 basal (ms)	1068.6±56.8*	1059.1±56*	1076.2±59.2*	0.542 (NS) ^τ
Mapeo T1 medio (ms)	1089.6±91.1*	1067.3±54.5*	1109.7±114*	0.325 (NS) ^τ
Mapeo T1 apical (ms)	1102.1±109.6*	1124.2±100.9*	1082.2±118.6*	0.42 (NS) ^τ
Mapeo T2 basal (ms)	611 (534-631) ^o	579.5 (301-624) ^o	617.5 (534-631) ^o	0.561 (NS) ^υ
Mapeo T2 medio (ms)	653 (608-749) ^o	642 (602-681) ^o	702 (627-782) ^o	0.152 (NS) ^υ
Mapeo T2 apical (ms)	752 (107-818) ^o	633 (89.5-758.5) ^o	755.5 (654-902) ^o	0.141 (NS) ^υ
VEC basal (%)	32.9±4.9*	31.9±3.3*	33.7±6*	0.463 (NS) ^τ
VEC medio (%)	35.3 (32.9-39)^o	32.9 (32.3-34.6)^o	36 (35.5-44.4)^o	0.002 (S) ^υ
VEC apical (%)	39.2 (37.2-48.6)^o	37.7 (35.7-39.9)^o	43.35 (38.7-50)^o	0.06 (S) ^υ

Tabla 4. Evaluación de los pacientes por RMN inicial de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables cuantitativas se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo

con la prueba *t* de Student[□]; el valor de *p* se obtuvo con la prueba *U* de Mann Whitney[□]. Abreviaturas: DDVI Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM Infarto agudo del miocardio; NS No significativo; RMN Resonancia magnética nuclear; S Significativo; VEC Volumen extracelular; VTD Volumen telediastólico; VTS Volumen telesistólico.

Durante el seguimiento con el uso del fármaco se presentó en un paciente hipoglucemia asintomática, en ninguno de los pacientes se presentaron eventos cardiovasculares mayores.

Se evaluó la calidad de vida de los pacientes a 6 meses de uso del fármaco, para lo cual se emplearon las escalas SF-36 y EQ-5D. En el caso de la escala SF-36 el parámetro mejor evaluado fue el dolor, mientras que los peor evaluados fueron la vitalidad y la salud mental; la función social evaluada por SF-36 fue significativamente menor en el grupo experimental comparado con el grupo control, no encontrándose importantes en el resto de las variables evaluadas. En el caso de la puntuación EQ-5D no se encontraron diferencias entre ambos grupos. A continuación, en la tabla 5 se resumen las características en los cuestionarios empleados.

Variable del cuestionario	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de <i>p</i>
Función física por SF-36	70 (65-70) ^o	70 (65-75) ^o	70 (65-70) ^o	0.45 (NS) ^ν
Rol físico por SF-36	70 (65-72.5) ^o	70 (65-75) ^o	70 (65-70) ^o	0.96 (NS) ^ν
Dolor por SF-36	80 (72.5-85) ^o	82.5 (75-85) ^o	75 (70-85) ^o	0.24 (NS) ^ν
Salud general por SF-36	75 (70-75) ^o	72.5 (70-75) ^o	75 (70-75) ^o	0.62 (NS) ^ν
Vitalidad por SF-36	65 (60-70) ^o	67.5 (60-70) ^o	65 (60-65) ^o	0.32 (NS) ^ν
Función social por SF-36	70 (65-75)^o	75 (70-75)^o	65 (65-70)^o	0.008 (S) ^ν
Rol emocional por SF-36	70 (67.5-75) ^o	70 (70-75) ^o	70 (65-75) ^o	0.67 (NS) ^ν
Salud mental por	65 (60-70) ^o	67.5 (60-70) ^o	65 (60-65) ^o	0.24 (NS) ^ν

SF-36				
Puntuación EQ-5D	0.732 (0.567-0.834) ^o	0.8133 (0.6432-0.8341) ^o	0.5761 (0.5261-0.8341) ^o	0.21 (NS) ^ν
Valoración propia de la salud en la EVA por EQ-5D	80 (75-85) ^o	82.5 (80-85) ^o	75 (70-80) ^o	0.09 (NS) ^ν

Tabla 5. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D basales de la población de estudio.

Las variables con distribución paramétricas y las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney[□]; Abreviaturas: EVA Escala visual análoga; NS No significativo; S Significativo.

En relación con los parámetros bioquímicos, se evaluó el valor de NT-proBNP posterior a los 6 meses de tratamiento, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Variable bioquímica	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
NT-ProBNP a los 6 meses (pg/mL)	393.05 (228.5-789) ^o	477 (182-789) ^o	246.25 (205-441.1) ^o	0.748 (NS) ^ν

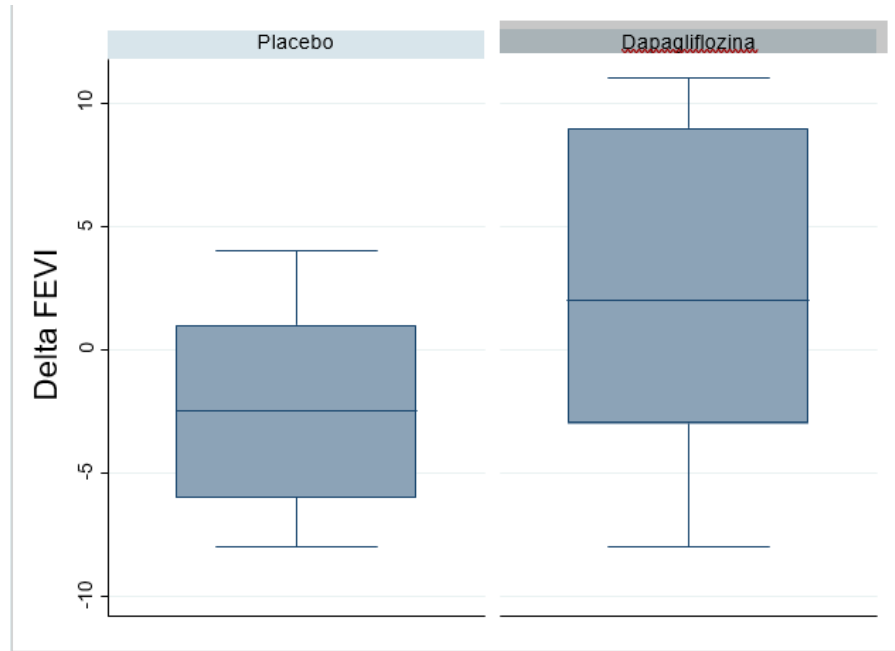
Tabla 6. Valor de NT-ProBNP a los 6 meses de tratamiento. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron en mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo empleando la prueba U de Mann Whitney[□]. Abreviaturas: NS No significativo.

En relación a la evaluación de la calidad de vida, se repitieron los cuestionarios de calidad de vida a los 6 meses, prácticamente la totalidad de los parámetros evaluados se incrementó en ambos grupos. Los parámetros mejor evaluados fueron la salud general y el rol emocional, encontrándose valores significativamente mayores en la salud general, función social, rol emocional y salud mental en la población que recibió dapagliflozina comparada con el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en la puntuación según el cuestionario EQ-5D. En la tabla 7 se resumen los resultados de los cuestionarios a 6 meses.

Variable del cuestionario a 6 meses	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
Función física por SF-36 a 6 meses	90 (80-97.5) ^o	85 (85-90) ^o	95 (80-100) ^o	0.289 (NS) ^{□□}
Rol físico por SF-36 a 6 meses	90 (82.5-100) ^o	85 (80-90) ^o	95 (85-100) ^o	0.258 (NS) ^{□□}
Dolor por SF-36 a 6 meses	90 (85-100) ^o	85 (85-90) ^o	100 (90-100) ^o	0.057 (NS) ^{□□}
Salud general por SF-36 a 6 meses	95 (82.5-95)^o	90 (80-95)^o	95 (90-100)^o	0.048 (S)^{□□}
Vitalidad por SF-36 a 6 meses	85 (82.5-95) ^o	85 (75-85) ^o	90 (85-95) ^o	0.061 (NS) ^{□□}
Función social por SF-36 a 6 meses	90 (85-95)^o	87.5 (80-90)^o	95 (85-100)^o	0.034 (S)^{□□}
Rol emocional por SF-36 a 6 meses	95 (85-95)^o	85 (85-90)^o	95 (95-100)^o	0.004 (S)^{□□}
Salud mental por SF-36 a 6 meses	90 (85-95)^o	85 (80-88)^o	95 (90-100)^o	0.013 (S)^{□□}
Puntuación EQ-5D a 6 meses	0.8754 (0.802-0.935) ^o	0.841 (0.795-0.875) ^o	0.8937 (0.8091-0.987) ^o	0.052 (NS) ^{□□}

Tabla 7. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D a 6 meses de inicio del tratamiento de la población de estudio. Las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney[□]; Abreviaturas: EVA Escala visual análoga; NS No significativo; S Significativo. En negritas se resaltan las variables con significancia estadística.

Se analizó la función ventricular izquierda entre los dos grupos medido por resonancia magnética a los 12 meses en las que se observa que hay una mejoría de la FEVI del 2% en el grupo de Dapagliflozina comparado con el grupo experimental.



Grafica 1. En el siguiente diagrama de bigotes se demuestra que hay una mejoría del FEVI en el grupo de Dapagliflozina comparado con el grupo placebo.

Finalmente, se realizó la evaluación a 12 meses de los cambios cardíacos a través de RMN, solo se hicieron estudios sin uso de gadolinio por lo que no se pudo estimar el volumen extracelular. Solo el mapeo T2 basal fue significativamente más alto en el grupo experimental comparado con el grupo control, el resto de las variables evaluadas por RMN no presentaron diferencias significativas. Finalmente, en relación al remodelado reverso según la rama de tratamiento, existió un descenso de al menos 12.2 mL/m² ocurrió en el 80% de los pacientes, no existiendo diferencias significativas entre ambos los grupos de estudio (valor de p =0.586).

Variable asociada a la RMN a 12 meses	Total (n=21)	Grupo control (n=10)	Grupo experimental (n=11)	Valor de p
DDVI indexado (mm/m ²)	19.5±5.7*	18.3±6*	20.7±5.4*	0.355 (NS) ^τ
DSVI indexado (mm/m ²)	17.4±3.6*	16.7±4.1*	18.1±3.1*	0.402 (NS) ^τ
FEVI (%)	45.6±8.9*	44.5±10.9*	46.7±7*	0.582 (NS) ^τ
VTD indexado (mL/m ²)	61.6±20.1*	62.9±22.6*	60.4±18.6*	0.785 (NS) ^τ
VTS indexado (mL/m ²)	34.9±15.3*	35.6±17.5*	34.3±13.9*	0.815 (NS) ^τ
Masa ventricular izquierda indexada (g/m ²)	43±16*	43.6 (36.3-53.6) ^o	33.4 (27-59.6) ¹	0.342 (NS) ^υ
Mapeo T1 basal (ms)	1037±68.1*	1043±75.4*	1031±63.9*	0.706 (NS) ^τ
Mapeo T1 medio (ms)	1026 (1003-1097.5) ^o	1013 (1004-1034) ^o	1095 (1002-1127) ^o	0.149 (NS) ^υ
Mapeo T1 apical (ms)	1087.9±112.5*	1081±89.7*	1094.1±134*	0.796 (NS) ^τ
Mapeo T2 basal (ms)	513 (54.5-548.5) ^o	54.5 (52-514) ^o	537 (503-582) ^o	0.151 (NS) ^υ
Mapeo T2 medio (ms)	527 (472-573.5) ^o	506 (64-567) ^o	553 (488-622) ^o	0.246 (NS) ^υ
Mapeo T2 apical (ms)	536 (88-585.5) ^o	536 (79-584) ^o	536 (482-595) ^o	0.596 (NS) ^υ
Delta de VTS indexado (mL/m ²)	-28.7±17.1*	-30.4±21.7*	-27.2±12.4*	0.678 (NS) ^τ
Remodelado inverso	18 (85.7%)[^]	8 (80%)[^]	10 (90.9%)[^]	0.586 (NS) ^υ

Tabla 8. Características por RMN evaluada a los 12 meses de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media±desviación estándar*; las variables con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)^o; las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)[^]; el valor de p se obtuvo con la prueba exacta de Fisher[□]; el valor de p se obtuvo con la prueba t de Student[□]; el valor de p se obtuvo con la prueba U de Mann-Whitney[□]; Abreviaturas: DDVI Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DSVI Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVD Fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NS No significativo; S Significativo; VD Ventrículo derecho; VEC Volumen extracelular; VTD Volumen telediastólico; VTS Volumen telesistólico.

XII. DISCUSIÓN.

En este ensayo clínico se investigó los efectos de los inhibidores de SGLT-2, Dapaglifozina en el remodelado inverso en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en quienes se realizó intervencionismo coronario percutáneo. Como desenlace primario fue demostrar que Dapaglifozina disminuye el remodelado ventricular al disminuir los volúmenes telesistolicos medidos por resonancia magnética, se evaluó a 12 meses los cambios con RMC en el grupo control vs grupo experimental (Dapaglifozina) no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de estudio (valor de $p=0.586$). Se observa en las secuencias T2 basal fue significativamente más alto en el grupo experimental comparado con el grupo control. Si bien estos resultados pueden no ser estadísticamente significativo por el número de muestra de los pacientes que es una limitante de este estudio.

Dentro de los objetivos secundarios, en relación con la evaluación de calidad de vida se evaluó a los 6 meses del tratamiento, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario de salud general, mejoría en funcional social, emocional y mental; por lo que en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca juega un papel importante desde el punto de vista clínico.

Se evaluaron los niveles de NT-pro-BNP basales y los 6 meses de tratamiento en ambos grupos, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

La importancia clínica de este ensayo clínico es que basados en la literatura mundial actualmente solo hay un estudio recientemente publicado donde se compara el uso de Empaglifozina en paciente con infarto agudo de miocardio en el que se asoció con una disminución de niveles de NT-pro-BNP como desenlace primario y como desenlace secundario se observa aumento de FEVI, disminución de volumen sistólico y diastólico final por ecocardiograma en un seguimiento a 26 meses.

Por ello la importancia del presente ensayo clínico, si bien no se logró el objetivo primario del estudio, donde una de las limitantes fue el número de pacientes en el

estudio. Pero un área de oportunidad a futuro es que se tuvo significancia estadística en la calidad de vida en los pacientes del grupo experimental y que la calidad de vida es un reflejo importante sobre la clase funcional de los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

XIII. CONCLUSIONES

En pacientes con IAMCEST anterior y que fueron llevados a ICP exitosa, dapaglifozina no demostró ser estadísticamente significativo en la disminución del volumen telesistólico final por resonancia magnética comparado con placebo; una de las principales limitaciones es el número de pacientes incluidos en el estudio. En el seguimiento a 12 meses no se presentaron efectos adversos demostrando que dapaglifozina es un fármaco seguro en este grupo de pacientes. En la evaluación de la calidad de vida se encontró que dapaglifozina mejoró la calidad de salud en general, la función social, emocional y salud mental. Lo que abre un campo de oportunidad para estudios a futuro.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. Dis Markers. 2020;2020:1–21.
2. Minatoguchi S. Cardioprotection Against Acute Myocardial Infarction. 2019.
3. Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Marsan NA, et al. Left ventricular
4. Remodelling after ST-segment elevation myocardial infarction: sex differences and prognosis. Esc Hear Fail. 2020;7:474–81.
5. Rodriguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, Valente F, Rios C, Rodríguez-García J, et al. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. Jacc Cardiovasc Imaging. 2019;12:2445–56.
6. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation.1990;81:1161–72.
7. Bijl P van der, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Marsan NA, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. Jacc Hear Fail. 2019;8:131–40.
8. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction in Modern Clinical Practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] Study Group). Am J Cardiol. 2006;98:1144–9.

9. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2016;119:91–112.
10. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:1–12.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, Remodeling on B of an IF on C. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569–82.
12. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *Jacc Cardiovasc Imaging.* 2015;8:779–89.
13. Duengen H-D, Kim RJ, Zahger D, Orvin K, Kornowski R, Admon D, et al. Effects of the chymase inhibitor fulacimstat on adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction – Results of the CHIARA MIA 2 trial. *Am Heart J.* 2020.
14. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty. *Circulation.* 2002;106:2351–7.
15. Sutton MGSJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2000;101:2981–8.
16. Vannan MA, Taylor DJE. Ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart.* 1992;68:257–9.

17. Garber L, McAndrew TC, Chung ES, Stancak B, Svendsen JH, Monteiro J, et al. Predictors of Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Patients with a Patent Infarct Related Coronary Artery after Percutaneous Coronary Intervention (From the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial). *Am J Cardiol.* 2018;121:1293–8.
18. Legallois D, Hodzic A, Alexandre J, Dolladille C, Saloux E, Manrique A, et al. Definition of left ventricular remodelling following ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of cardiac magnetic resonance studies in the past decade. *Heart Fail Rev.* 2020;;1–12.
19. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies Insights From Randomized Controlled Trials. *Jacc Cardiovasc Imaging.* 2017;10:230–40.
20. Garcia G, Barca JMC de la, Mirebeau-Prunier D, Reynier P, Furber A, Prunier F, et al. Metabolomic Approach in STEMI-Patients Undergoing Left Ventricular Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2019;20:289.
21. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Werf FV de. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1454–71.
22. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau J-L, Menapace F, et al. Recovery of Ventricular Function after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Study. *Ann Intern Med.* 2001;134:451.

23. Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, Velazquez EJ, Rao SV, Crowley AL, et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. *Am Heart J.* 2020;223:87–97.
24. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. miRNAs in the development of left ventricular remodeling and post-myocardial infarction heart failure. *Pol Archives Intern Medicine.* 2020.
25. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2005;111:3411–9.
26. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* 2016;11:e0168349.
27. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA de, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2012;127:e362-425.
28. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation. *Eur Heart J.* 2017;39:119–77.
29. Dorn GW. Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:283–91.

30. White HD. Remodelling of the heart after myocardial infarction. *Aust Nz J Med.* 1992;22:601– 6.
31. Nicolosi GL. Cardiac Remodelling and Failure after Myocardial Infarction. *Eur J Cardio Prev R.* 1994;1:310–3. 32. Lehrke M. SGLT2 Inhibition Changing What Fuels the Heart *. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1945– 7.
33. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co- Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *Jacc Basic Transl Sci.* 2020;5:632–44.
34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine.* 2015;373:2117– 28.
35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2019;380:347–57.
36. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D de, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine.* 2017;377:644–57.
37. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of- the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108–17.
38. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020;43:1356– 9.

39. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Bělohávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama*. 2020;323:1353–68.
40. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zuurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochimica Et Biophysica Acta Bba - Mol Basis Dis*. 2020;1866:165770.
41. Bami K, Gandhi S, Leong-Poi H, Yan AT, Ho E, Zahrani M, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Echocardiogr Official Publ Am Soc Echocardiogr*. 2020.
42. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:45.
43. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac myofibroblasts: Novel translational clues to EMPA-REG OUTCOME. *Can J Cardiol*. 2019;36:543–53.
44. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;:ehaa419-.

45. Lu Q, Liu J, Li X, Sun X, Zhang J, Ren D, et al. Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;501:110642.
46. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Bio Med.* 2017;104:298–310.
47. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Meta-Analytic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392–406.

XV. ANEXOS
CONSETIMIENTO INFORMADO



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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Efecto de dapagliflozina en el remodelado ventricular de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México, D. F. Agosto 2020 –Diciembre 2022
Número de registro:	R-2020-3604-037
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada infarto al miocardio. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.</p> <p>El objetivo del estudio es indicarle un tratamiento por 6 meses. Es decir, usted tomará una pastilla cada 24 horas por 6 meses.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que algunas personas tomarán una pastilla llamada dapagliflozina, y otros tomarán una pastilla que no contiene ningún medicamento. Estas pastillas que no contienen ningún medicamento se llaman placebo. Fuera de esta pastilla, todos los participantes recibirán el mejor tratamiento posible.</p> <p>Para participar en el estudio, primero se le realizarán estudios de sangre, y un estudio de resonancia magnética cardíaca y ecocardiograma transtorácico. Para este estudio, usted será llevado a la sala de resonancia magnética que se encuentra en el primer piso del Hospital de Cardiología. Usted estará acostado y en reposo, y mientras tanto el equipo de resonancia magnética y ecocardiografía tomarán imágenes de su corazón. Cuando el equipo obtenga las imágenes de su corazón, usted escuchará un leve ruido que puede llegar a ser molesto; también se le pedirá que respire hondo y aguante la respiración unos segundos. Se le administrará medio de contraste o algún otro medicamento ya que el estudio será de resonancia magnética constará con múltiples secuencias para mejor adquisición de imágenes. .</p> <p>Posteriormente, se le dará una caja con pastillas de dapagliflozina o de placebo. Usted no sabrá si la pastilla contiene dapagliflozina o es placebo. Se le citará en 2 y 4 meses a consulta y se le realizarán estudios de sangre y orina en esas consultas. A los 6 meses, se le repetirán estudios de sangre, orina, y también se repetirá el estudio de resonancia magnética. En la consulta de los 6 meses habrá terminado su participación, y si así lo desea, se le explicará si usted estaba tomando dapagliflozina o placebo.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Durante el estudio se le entregará una caja de pastillas, las cuales deberá tomar cada 24 horas. Las molestias que puede tener son las siguientes:</p> <p>De los estudios de laboratorio: Puede tener dolor leve al momento de la punción que le saquen sangre, o un moretón.</p> <p>Del estudio de resonancia magnética: Algunas personas pueden sentir ansiedad al estar dentro del arco de resonancia magnética, especialmente las personas que tienen claustrofobia, o miedo a estar encerrado. El estudio no tiene radiación, ni tampoco se le inyectará contraste.</p> <p>Del medicamento: Si usted toma placebo, no tendrá ninguna molestia. Si usted toma dapagliflozina, puede tener efectos secundarios, que entre otros son la deshidratación,</p>

	baja de azúcar si usted toma medicamentos para la diabetes, e infecciones de las vías urinarias. Sin embargo, este medicamento se considera seguro y está aprobado en México, Estados Unidos y Europa. Para intentar mantenerlo lo más seguro posible, será visto en consulta cada 2 meses con estudios de sangre y orina.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá un beneficio directo o pago por participar en el estudio, sin embargo los resultados de esta investigación podrían aportar información importante para personas que como usted, se enfermen del corazón.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de los estudios no serán entregados en forma rutinaria, sin embargo, si usted desea conocerlos, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición. Usted recibirá en todo momento el tratamiento óptimo para su enfermedad.
Participación o retiro:	La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.
Privacidad y confidencialidad:	En ningún momento se usará su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

No recibirá pago por su participación, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen del corazón

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico. IMSS, Matrícula: 98380908. UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI. Teléfono: 55 3115 6412, betuel.ivey@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

