



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

Hospital General Regional No. 1
"Vicente Guerrero"

**EFFECTO DE LOS ISGLT2 EN LA
FEVI DE PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA DE
FEVI REDUCIDA EN
POBLACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL NO. 1
"VICENTE GUERRERO"**

Noviembre de 2024

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALIDAD DE
Medicina Interna

PRESENTA

Claudia Elena Rodríguez Rodríguez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Baltazar Joanico Morales

ASESOR DE TESIS

Dr. Josué Luis Medina Estrada



INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Baltazar Joanico Morales

Matricula: 99125552

Especialista en medicina familiar y maestro en ciencias

HGR 1 Vicente Guerrero

Av. Ruiz Cortínez s/n col. Alta progreso, acapulco, gro.

Teléfono: 4455340. Correo: baltazar.joanico@imss.gob.mx

TESISTA:

Dra. Claudia Elena Rodríguez Rodríguez

Medico de cuarto año del curso de especialización en medicina interna

HGR NO. 1 "Vicente Guerrero". Matrícula. 98121096

Acapulco, Gro. Teléfono: (744) 164949

Correo: claurodz2@gmail.com



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL GUERRERO
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL


BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

EFFECTO DE LOS ISGLT2 EN LA FEVI DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA DE FEVI REDUCIDA EN POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
REGIONAL NO.1 "VICENTE GUERRERO"

No. Registro R-2024-1102-011


Dra. Guillermina Juanico Morales

Coordinadora de Planeación y Enlace Institucional.


Dr. Rogelio Ramírez Ríos

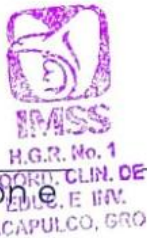
Coordinador Auxiliar Médico
De Educación.


Dra. Elisa Sanchez Cabrera

Coordinadora Auxiliar Médico de
Investigación en Salud.


Dr. Gustavo Leyva Leyva

Coordinador Clínico de Educación e
Investigación en Salud.




Dr. Josué Luis Medina Estrada

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina
Interna/ Medicina Critica y Terapia
Intensiva.


Dr. Baltazar Joanico Morales

Director de Tesis.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1102**.
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CE 12 001 066

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 12 CEI 002 2018082

FECHA **Viernes, 12 de enero de 2024**

Maestro (a) BALTAZAR JOANICO MORALES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE LOS ISGLT2 EN LA FEVI DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DE FEVI REDUCIDA EN POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1 "VICENTE GUERRERO"** 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-2024-1102-011

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

Salomon Garcia Andraca

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1102

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por darme la fuerza para concluir este proyecto que inició cuando decidí estudiar medicina hace 10 años. Gracias a mis papás por su amor, paciencia, apoyo incondicional y por no permitir que me diera por vencida; a mi hermana por ser mi mejor amiga y por no dudar de que lo lograría.

Agradezco a Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”, por los buenos recuerdos y por las experiencias que ayudaron a convertirme en el médico que soy ahora. Gracias a todos mis médicos adscritos por enseñarme como debe ser un médico internista. Gracias a mi asesor de tesis por tenerme paciencia y por el tiempo invertido en el proyecto. Gracias a mis compañeros y amigos que hice en estos 4 años de residencia, gracias por estar en las buenas, en las malas y en los peores momentos, estoy muy agradecida por haber compartido este viaje con ustedes.

ÍNDICE

RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN:.....	10
MARCO TEÓRICO.....	12
DEFINICIÓN.....	12
EPIDEMIOLOGÍA.....	12
FISIOPATOLOGÍA.....	13
SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	14
DIAGNÓSTICO.....	15
CLASIFICACIÓN.....	16
TRATAMIENTO.....	16
INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SGLT2:.....	17
ENSAYOS PUBLICADOS SOBRE LOS ISGLT2 EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	18
EMPA-REG Outcome.....	18
CANVAS.....	19
DAPA-HF.....	20
DECLARE-TIMI.....	22
EMPEROR-Reduced Trial.....	24
EMPEROR-Preserved Trial.....	24
EVIDENCIA EN POBLACIÓN MEXICANA.....	25
EFECTOS DE LOS ISGLT2 EN LA FUNCIÓN VENTRICULAR.....	26
OBJETIVOS.....	31
OBJETIVO GENERAL.....	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
HIPÓTESIS.....	31
METODOLOGÍA.....	31
TIPO DE ESTUDIO:.....	31
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:.....	31
UNIVERSO DE TRABAJO.....	32
SELECCIÓN DE LA MUESTRA:.....	32
Criterios de inclusión:.....	32
Criterios de exclusión:.....	32
INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.....	33
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	33

VARIABLES DEPENDIENTES.....	33
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	48
RECURSOS MATERIALES:.....	50
RESULTADOS.....	51
DISCUSIÓN.....	60
CONCLUSIONES.....	66
ANEXOS	67
Cronograma de actividades.....	67
Formato de captura de datos	68
Carta de no inconveniente	69
Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado	70
Manifiesto de confidencialidad y protección de datos	71

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome que resulta de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado o eyección ventricular. Actualmente los iSGLT2 forman parte de los 4 medicamentos que reducen hospitalizaciones por descompensación de insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares mayores^{1,2}.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar el efecto de los iSGLT2 en la FEVI de pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero.

METODOLOGÍA: Se hizo revisión de expedientes de 100 pacientes del H.G.R.No.1 Vicente Guerrero entre marzo del 2020 y enero del 2024 con IC de FEVI reducida de pacientes previamente no diagnosticados. Se recopiló en un formato de captura de información las características demográficas incluyendo la FEVI al momento del diagnóstico y la reportada en su cita de seguimiento. Se obtuvieron estadísticas descriptivas como frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central, y se utilizó la prueba t de student con significancia estadística de $p < 0.05$

RESULTADOS: Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de IC entre marzo 2020 y enero 2024. 65% correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue de 64.3 años. Los factores de riesgo cardiovascular con más frecuencia fueron: edad mayor de 65 años en 48%, hipertensión arterial en 71% y diabetes en 50%. El principal componente de historia cardiovascular fue el IAMCEST. La FEVI inicial media fue del 34% mientras que la FEVI de seguimiento fue del 37.1%, con aumento del 3% ($P < 0.001$).

CONCLUSIONES: Más del 50% de los pacientes presentó mejoría de la FEVI tras el inicio del iSGLT2. En este estudio se reportó que en promedio se reportó un incremento del 3% entre la FEVI inicial y la de seguimiento tras el inicio de Dapagliflozina.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, FEVI, iSGLT2.

INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome que resulta de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado o eyección ventricular. Las causas comunes incluyen cardiopatía isquémica e infarto de miocardio, hipertensión y valvulopatía cardíaca. Otras causas pueden incluir cardiomiopatías, cardiotoxicidad, miocarditis, causas autoinmunes, patología tiroidea y otras causas metabólicas y nutricionales.^{1, 2}

Si bien en México no se cuenta con datos sobre prevalencia de la IC, sí existen datos estadísticos sobre la prevalencia de las principales causas de ésta (cardiopatía isquémica e hipertensión arterial).³

Los inhibidores del transportador SGLT2 (iSGLT2) son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, ya que reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa provocando glucosuria. En los últimos años, los iSGLT2 han tomado cada vez más importancia en el tratamiento no sólo de la diabetes, sino en el de la IC tanto de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida como conservada. Esto último debido a que se le han descubierto diversos efectos pleiotrópicos. Además, existe evidencia de la seguridad y eficacia de los iSGLT2 en paciente no diabéticos.⁴

La ecocardiografía, por su alta sensibilidad y especificidad, es considerada el *gold standard* para la evaluación de los índices dimensionales y funcionales de todas las cámaras cardíacas. En los pacientes con IC la ecocardiografía es la modalidad más utilizada para obtener información diagnóstica y pronóstica. Su importancia radica en que estima la gravedad de la enfermedad ayudando en la toma de decisiones de estrategias terapéuticas.¹

La guía del 2022 de la American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) y Heart Failure Society of America (HFSA) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca establece que los iSGLT2 son uno de los grupos de fármacos que disminuyen mortalidad y reingreso hospitalario por IC tanto en paciente diabéticos como en no diabéticos. Además, en la guía se mencionan a los iSGLT2 como el único grupo de fármacos que reducen mortalidad y reingreso

hospitalario por IC en los 4 subgrupos (FEVI reducida, ligeramente reducida, conservada y con FEVI mejorada).¹

Si bien se han realizado estudios sobre la relación de algunos parámetros ecocardiográficos y el uso de los iSGLT2, esto no se ha estudiado en la población del Hospital General Regional No. 1 (HGR1) “Vicente Guerrero”, que es un hospital de segundo nivel ubicado en Acapulco, Guerrero; que cuenta con la especialidad de cardiología, la disponibilidad de ecocardiografía y de los medicamentos Dapagliflozina y Empagliflozina (ambos iSGLT2). Por lo cual, en este protocolo de investigación se pretende estudiar los cambios ecocardiográficos, en relación con el uso de Dapagliflozina y Empagliflozina, en pacientes de dicho hospital ya sean diabéticos o no diabéticos, con diagnóstico de IC. Todo con el fin de observar si hubo o no disminución en la mortalidad y el reingreso hospitalario en esta población, y así establecer como punto de buena práctica el uso de los ISGLT2 en la población antes mencionada.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La IC es un síndrome con signos y síntomas secundarios al deterioro estructural o funcional del llenado ventricular o del volumen latido. Por lo tanto, de acuerdo con la guía de IC de la AHA/ACC/HFSA del 2022, los estadios A y B ya no cumplen esta definición, ya que engloba a pacientes asintomáticos, por lo que ahora se consideran de riesgo para IC o pre-IC respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2013, Circulation Research revisó los datos sobre la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca de los estudios publicados hasta el año 2013; en conjunto, estos datos indicaron que la prevalencia varió entre 1 % al 12 % según los informes estadounidenses y europeos. En 2021, la American Heart Association, estimó que la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue de $\approx 1,8$ % de la población total de EE. UU. Otras estimaciones indican que la prevalencia en los Estados Unidos y Canadá es del 1.5% al 1.9% de la población y en Europa del 1% al 2%.³

En los grupos de mayor edad, la insuficiencia cardíaca es más frecuente, alcanzando el 4.3 % entre las personas de 65 a 70 años en 2012 y se prevé que aumente de forma constante hasta el año 2030, cuando la prevalencia podría alcanzar el 8.5%. Sin embargo, puede que las estimaciones de la prevalencia estén siendo subestimadas, ya que depende directamente de los casos que acuden a atención médica.⁵

La información epidemiológica sobre insuficiencia cardíaca en personas de Latinoamérica es escasa, los datos disponibles provienen de un estudio multiétnico de aterosclerosis, en el que se reportó que la incidencia de insuficiencia cardíaca en hispanos es de 3.5 por 1000 años-persona, mayor que la observada entre los blancos no hispanos (2.4 por 1000 años-persona).³

Se desconoce la prevalencia actual de la insuficiencia cardíaca en México, sin embargo, un estudio realizado en el Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición “Salvador Zubirán”, reportó que la principal etiología es la cardiopatía isquémica (33.9%), seguida de la hipertensiva (22.6%) e idiopática (23.3%); y las

comorbilidades fueron: obesidad (31.1%), hipertensión arterial sistémica (36.7%), infarto del miocardio (26.4%) y dislipidemia (15.1%).⁶

En México, durante varios años, las defunciones causadas por enfermedades del corazón han ocupado el primer lugar entre las principales causas. En el 2020, la tasa de defunciones registradas por enfermedades del corazón fue de 17.3 por cada 10,000 habitantes. Del 2019 al 2020, la tasa aumentó 5 puntos. En el estado de Guerrero la tasa fue de 13.6 por cada 10,000 habitantes.⁷⁻⁸

En el 2020, el total de muertes ocasionadas por cardiopatías fue de 218 704 casos, 62 663 casos más que en el 2019; de los cuales, las causas isquémicas correspondieron al 76.3% (166 874 casos), las hipertensivas 15.6% (34 193 casos) y las relacionadas con la circulación pulmonar y otras enfermedades del corazón con 7.8% (17 053 casos).⁹

FISIOPATOLOGÍA

El gasto cardíaco es la cantidad de sangre bombeada por el corazón durante cierto periodo de tiempo; éste es determinado por la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, y en promedio suele ser 4 a 8 l/min. Otros factores que influyen en el gasto cardíaco son la contracción ventricular, integridad de la pared ventricular y la competencia valvular.¹⁰

El volumen sistólico (VS) se define como la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo por latido cardíaco y suele ser de 1 cc/kg o aproximadamente 60-100 cc. El VS depende de tres factores principales: la precarga, la poscarga, y la contractilidad.

La disfunción del ventrículo izquierdo (VI) se puede dividir en dos categorías: disfunción sistólica (contracción y eyección ventricular alteradas) y disfunción diastólica (relajación y llenado ventricular alterados).

La consecuencia de la disfunción del VI es la disminución del gasto cardíaco, lo que a su vez conduce a una hipoperfusión global. Además, la disfunción del VI provoca un aumento en los volúmenes telesistólico y telediastólico, y con ello, aumento de la presión telediastólica del VI (PTDVI), lo que provoca elevaciones de la presión de

la aurícula izquierda que conducen a hipertensión de los capilares en los pulmones. Esta presión elevada en los pulmones fuerza la salida de líquido de los capilares pulmonares y conduce a la congestión pulmonar y al principal síntoma clínico de disnea.¹¹

La causa más común de insuficiencia del ventrículo derecho (VD) es la insuficiencia del VI. A medida que falla el VD, hay un aumento similar en la cantidad de sangre en el ventrículo, lo que a su vez provoca una presión auricular derecha elevada y un aumento de la presión en el sistema de la vena cava, lo que dificulta el drenaje venoso del cuerpo.

Los mecanismos neurohormonales que se activan en la IC son idénticos a los que se activan cuando la PAM y el GC se ven amenazados en situaciones como ejercicio físico intenso o hemorragia. En estas circunstancias, los mecanismos neurohormonales logran revertir estas anomalías hemodinámicas temporales y, finalmente, su actividad cede. Sin embargo, en contraste, esta activación neurohormonal nunca se apaga en la IC. Estos sistemas están constantemente activos en un intento de compensar la incapacidad del corazón que falla para mantener la homeostasis cardiovascular normal. La presencia crónica de estas neurohormonas circulantes exacerba las anomalías hemodinámicas presentes en la IC que fomentan una mayor remodelación y liberación de neurohormonas y un mayor deterioro hemodinámico. La progresión continua de la insuficiencia cardíaca eventualmente conduce a una reducción crítica en el flujo sanguíneo a todos los órganos vitales. En esta fase final, el cuerpo maximiza todos sus mecanismos vasoconstrictores en un intento de redirigir el flujo sanguíneo a estos sistemas de órganos críticos, que solo se suman a la carga hemodinámica del corazón que falla; por tanto, la función ventricular se deteriora progresivamente y sobreviene insuficiencia cardíaca terminal. Se desarrolla un círculo vicioso cuyo resultado final es la disfunción ventricular progresiva y la muerte.¹⁰

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El amplio espectro de manifestaciones clínicas en la insuficiencia cardíaca se puede dividir en dos grandes grupos, como disfunción del ventrículo derecho e izquierdo,

según el sistema circulatorio afectado. La disfunción del ventrículo izquierdo se caracteriza principalmente por una sobrecarga de presión en la circulación pulmonar que produce congestión pulmonar con el síntoma de disnea y los signos de crepitaciones pulmonares, taquicardia compensatoria y taquipnea. La hipoperfusión en la circulación sistémica ocurre como un síntoma cardinal en la disfunción del ventrículo izquierdo debido a la alteración del gasto cardiaco y conduce a disfunción renal o malabsorción seguida de caquexia cardíaca. Estos síntomas y signos clínicos son parte de una reacción desadaptativa a la función cardíaca alterada, ocurren a menudo como un síndrome clínico mixto y dan como resultado frecuentes descompensaciones cardíacas y/o disfunción multiorgánica. Los síntomas cardinales de la insuficiencia cardíaca son inespecíficos, multifactoriales y a menudo también se presentan en pacientes con otras causas subyacentes. Se pueden observar durante el esfuerzo físico en etapas tempranas, pero luego también en reposo.¹²

De acuerdo con la New York Heart Association, los síntomas de insuficiencia cardíaca se clasifican del I al IV. De manera tal que NYHA clase I engloba paciente sin limitación para realizar actividades físicas; Clase II se refiere a cierta limitación de la actividad física a expensas de fatiga, palpitaciones, disnea o dolor precordial. Clase III se refiere a la marcada limitación de la actividad física pero sin malestar con el descanso; y en la clase IV, el paciente presenta síntomas de insuficiencia cardíaca estando en reposo.¹³

Los sistemas fisiopatológicos compensatorios activados en la insuficiencia cardíaca afectan principalmente al miocardio, pero también a los pulmones, los riñones, el tracto gastrointestinal o el sistema vascular periférico. En general, la insuficiencia cardíaca es una enfermedad sistémica y afecta a todos los sistemas de órganos del cuerpo humano.¹⁴

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física siguen siendo fundamental en la valoración de los pacientes con IC, ya que brindan información sobre la causa de una miocardiopatía subyacente, incluida la posibilidad de una miocardiopatía hereditaria

determinada por los antecedentes familiares o una afección que requiera un tratamiento específico de la enfermedad, así como las razones por las que un paciente previamente estable desarrolló IC agudamente descompensada.¹

La evaluación de laboratorio con hemograma completo, análisis de orina, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, glucosa, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, perfil de hierro, el nivel de hormona estimulante de la tiroides y la electrocardiografía son parte de la evaluación diagnóstica estándar de un paciente con IC.

El siguiente paso en el algoritmo diagnóstico después de la exploración física, la anamnesis y los estudios de laboratorio y de imagen, es la toma del ecocardiograma, ya que éste es sin duda, el estudio que más información aportará al diagnóstico, debido a que muchas veces determina la etiología, determina el pronóstico e informa de otros datos con implicaciones terapéuticas.¹

CLASIFICACIÓN

Debido a que de la FEVI dependen los pronósticos y respuestas a los tratamientos, se utiliza para clasificar a la IC. Hasta el año 2021, se había definido 3 tipos de IC con base en la FEVI, sin embargo, en la última actualización de la guía, ya se mencionan 4 tipos de IC: FEVI reducida (FEVI \leq 40%), FEVI levemente reducida (FEVI 41–49%), FEVI conservada (FEVI \geq 50%) y con FEVI mejorada (FEVI previa \leq 40 % y en la medición de seguimiento de FEVI $>$ 40 %).

TRATAMIENTO

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben recibir atención de equipos multidisciplinarios para abordar las posibles barreras para el autocuidado, reducir el riesgo de rehospitalización y mejorar la supervivencia.

En pacientes con IC que tienen retención de líquidos, se recomiendan diuréticos para aliviar la congestión, mejorar los síntomas y prevenir el empeoramiento de la IC.

En pacientes con IC de FEVI reducida y síntomas clase II a III de la New York Heart Association (NYHA), se recomienda el uso de inhibidor de la neprilisina y del

receptor de angiotensina (por sus siglas en inglés: ARNi) para reducir la morbimortalidad. En pacientes con IC de FEVI reducida, con síntomas actuales o previos, se recomienda el uso de 1 de los 3 betabloqueantes que se ha demostrado que reducen la mortalidad (p. ej., bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberación sostenida) para reducir la mortalidad y la hospitalización. En pacientes con IC de FEVI reducida (ICFEVIR) y síntomas de clase II a IV de la NYHA, se recomienda un antagonista de receptor de mineralocorticoides (espironolactona o eplerenona) para reducir la morbilidad y la mortalidad, si la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) es >30 ml/min/1.73 m² y el potasio sérico es <5.0 mEq/l. Se debe realizar un control cuidadoso del potasio, la función renal y la dosificación de diuréticos al inicio y, a partir de entonces, controlar de cerca para minimizar el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

En pacientes con ICFEVIR crónica sintomática, se recomienda iSGLT2 para reducir la hospitalización por IC y la mortalidad cardiovascular, independientemente de la presencia de diabetes tipo 2.

INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SGLT2:

Los riñones filtran libremente la glucosa en los glomérulos y luego la absorben, de modo que normalmente solo aparecen pequeñas cantidades en la orina. En el segmento S1 del túbulo proximal, un transportador ATP-dependiente de sodio/glucosa, llamado SGLT2 es responsable del 90% de la reabsorción tubular de glucosa.¹⁵ La excreción renal de la misma, aumenta conforme aumenta la glucemia. Debido a que el umbral renal es considerablemente más alto que la glucosa plasmática normal, y debido a que el cuerpo regula efectivamente la glucemia, las personas sanas no excretan glucosa en la orina, incluso después de la ingesta de alimentos. Asimismo, los pacientes con diabetes, que tienen glucemias crónicamente elevadas, no experimentan glucosuria hasta que el nivel de glucosa en sangre supera este valor umbral.⁴

En el transcurso del siglo pasado, fueron de particular interés los casos de glucosuria familiar, que podían transmitirse ya sea de manera autosómica dominante como recesiva. Los estudios mencionan que, a excepción de la

glucosuria, no se observaban otras patologías asociadas, incluyendo hipovolemia, y la función renal y vesical eran normales. Este antecedente histórico, sirvió como modelo para que entre 1980 y 1990, se identificara el transportador SGLT2, y se comienza a perfilar la inhibición de éste como tratamiento de la diabetes.⁴

Se sabe que en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones existe un estado de inflamación crónico. Incluso se ha visto que más allá del control de la glucemia, algunos fármacos utilizados en la diabetes, ejercen efectos antiinflamatorios.¹⁶

Hasta el 2015, poco se conocía sobre los efectos de las incretinas sobre los marcadores de inflamación, y mucho menos información había sobre el efecto antiinflamatorio de los iSGLT2. Sin embargo, en el transcurso de la década pasada, fueron publicados algunos estudios en los que se demostró, con resultados estadísticamente significativos, la disminución de algunos marcadores de inflamación, entre ellos, proteína C reactiva, TNF α , IFN γ , así como aumento de adiponectina.¹⁶

Debido a lo anterior, los tratamientos inmunomoduladores y los agentes que pueden reducir la inflamación en el tratamiento de la DM2, han tomado cada vez más importancia.

ENSAYOS PUBLICADOS SOBRE LOS ISGLT2 EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

EMPA-REG Outcome

EMPA-REG OUTCOME Trial es un estudio realizado entre septiembre/2010 y abril/2013, de tipo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó el efecto de la empagliflozina una vez al día (a una dosis de 10 mg o 25 mg) versus placebo en eventos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 en alto riesgo cardiovascular.¹⁷

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diabetes tipo 2, con IMC ≤ 45 , TFG ≥ 30 , con enfermedad cardiovascular establecida y que no habían recibido agentes reductores de glucosa durante al menos 12 semanas antes de la

aleatorización y con hemoglobina glucosilada (HbA1C) entre 7 y 9%, o bien, pacientes que habían recibido agentes reductores de glucosa durante al menos 12 semanas previo a la aleatorización, y que tenían HbA1C entre 7 y 10%.

El resultado primario fue un punto compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal (excluyendo infarto de miocardio silencioso) o accidente cerebrovascular no fatal. El resultado secundario clave fue una combinación del resultado primario más la hospitalización por angina inestable.

Se incluyeron 7,020 pacientes y los resultados fueron los siguientes: el punto primario ocurrió en menor porcentaje en el grupo de Empagliflozina con respecto al grupo placebo, con resultados estadísticamente significativos ($P < 0.001$ para no inferioridad y $P = 0.04$ para superioridad), además se demostró no inferioridad con respecto al punto secundario. En cuanto a los efectos adversos, el porcentaje de paciente con eventos adversos que llevaron al retiro del medicamento administrado fue similar en ambos grupos. Aunque se reportó mayor porcentaje de infecciones genitales en el grupo de Empagliflozina.

Con este estudio se concluyó que el uso de Empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, reduce la mortalidad por causas cardiovasculares sin mostrar mayores efectos adversos a excepción de un discreto aumento en la incidencia de infecciones genitales (no urosepsis ni pielonefritis).

CANVAS

El estudio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), es un programa que comprende 2 estudios "hermanos": CANVAS y CANVAS-R. El propósito del análisis de ambos, es evaluar la seguridad y eficacia de la Canagliflozina, así como maximizar el poder estadístico para detectar posibles efectos cardiovascular y renales. ¹⁵

Los principales criterios de inclusión fueron idénticos en ambos estudios. Los participantes fueron hombre y mujeres ≥ 30 años, con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica asintomática o adultos ≥ 50 años de edad con los siguientes factores de riesgo cardiovascular: TA sistólica >140 mmHg a pesar del

uso de uno o más agentes antihipertensivos, tabaquismo activo, micro o macroalbuminuria o colesterol HDL <38.7 mg/dl. Los participantes debían tener TFG > 30 ml/min/1.73 m².

Los participantes en CANVAS fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 para recibir 300 mg de Canagliflozina, o 100 mg o bien un placebo equivalente, y los participantes en CANVAS-R fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 100 mg de Canagliflozina, con un aumento opcional a 300 mg a partir de la semana 13, o un placebo equivalente. Después de la aleatorización, se programó un seguimiento presencial en tres visitas durante el primer año y a intervalos de 6 meses a partir de entonces, con seguimiento telefónico entre las evaluaciones presenciales. Cada seguimiento incluyó preguntas sobre eventos de resultado primarios y secundarios y eventos adversos graves.

El objetivo primario fue un punto compuesto de muerte de causas cardiovasculares, infarto del miocardio no fatal, EVC no fatal. El objetivo secundario fue un punto compuesto de muerte de cualquier causa, muerte de causas cardiovasculares, progresión de la albuminuria y un punto compuesto de muerte por causas cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Este estudio concluyó que en pacientes con diabetes tipo 2 y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, los pacientes tratados con Canagliflozina tuvieron un menor riesgo de eventos cardiovasculares (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) que aquellos que recibieron placebo, pero un mayor riesgo de amputación, principalmente a nivel del dedo del pie o metatarsiano.

DAPA-HF

El DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) es un estudio publicado en el 2019 en el que se cuestionó los beneficios de los iSGLT2 en cuanto a la reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca de FEVI reducida, independientemente de si el paciente tenía o no diabetes tipo 2. Es decir, fue de los primeros estudios en proponer a los iSGLT2 no como tratamiento

para la diabetes, sino como tratamiento farmacológico para prevenir hospitalizaciones por IC de FEVI reducida.¹⁸

Se trata de un ensayo de fase 3, controlado con placebo realizado entre febrero/2017 y agosto/2018 realizado en 410 hospitales en 20 países. Los pacientes elegibles fueron adultos >18 años de edad, FEVI \leq 40, con clase funcional de la NYHA II, III o IV; con NT-proBNP \geq 600 pg/ml (o \geq 400 pg/ml si habían estado hospitalizados en los últimos 12 meses). Pacientes con fibrilación o flutter auricular debía tener \geq 900 pg/ml independientemente si habían estado hospitalizados o no por IC. Los pacientes debían recibir una terapia estándar con medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de las guías para tratamiento de IC (iECA, ARA-II, MRA o Saubitrilo-Valsartán, más un beta-bloqueador). Los pacientes con diabetes tipo 2 continuaron tomando sus fármacos hipoglucemiantes. Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento reciente o efectos secundarios inaceptables asociados con un iSGLT2, diabetes tipo 1, síntomas de hipotensión o presión arterial sistólica <95 mm Hg y TFG < 30 ml/min/1.73 m² (o función renal en rápido deterioro).

Posterior al screening, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir 10 mg de Dapagliflozina diario o un placebo. Los pacientes fueron evaluados al día 14 y 60 post-aleatorización, con enfoque en evaluar la insuficiencia cardiaca, estatus de la volemia, eventos adversos y evaluación de la función renal. Además, se agendaron visitas médicas al 4to mes y posteriormente, cada 4 meses, con un seguimiento en promedio de 24 meses. Tanto la Dapagliflozina como el placebo debía ser suspendido si el paciente presentaba embarazo o cetoacidosis diabética; o bien, se podía reducir la dosis a 5 mg, o suspensión temporal en caso de lesión renal aguda, depleción de volumen o hipotensión.

El objetivo primario fue un punto compuesto por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o una hospitalización no planeada o visita a Urgencias resultante en tratamiento intravenoso para la IC. El objetivo secundario, fue un punto compuesto por hospitalización por IC o muerte cardiovascular. Los puntos de seguridad incluyeron eventos adversos, eventos asociados a la suspensión del tratamiento o

eventos adversos de interés (depleción de volumen, eventos renales, eventos de hipoglucemia mayor, fracturas, amputaciones y cetoacidosis diabética).

4744 pacientes participaron en la aleatorización, de los cuales, 2373 fueron incluidos al grupo de Dapagliflozina y 2371 al grupo placebo. Dentro de las características basales: 42% de los pacientes de ambos grupos tenían diabetes tipo 2; 67% fue clasificado como clase funcional NYHA II y la FEVI fue en promedio 31% en ambos grupos. El grupo hipoglucemiante más utilizado fueron las biguanidas, aunque también se registró uso de Sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, agonistas del receptor GLP-1 e insulina. De los fármacos utilizados como tratamiento de la insuficiencia cardiaca fueron: diuréticos (93%), iECA (56%), ARA-II (26 - 28%), Sacubitril-Valsartán (10%), beta-bloqueadores (96%), MRA (70%) y digitálicos (18%).

Con respecto a los resultados del estudio, el punto primario ocurrió en el 16.3% de los pacientes de grupo Dapagliflozina en comparación con el 21.1% ocurrido en el grupo placebo (IC 0.65- 0.85; $P < 0.001$). La muerte por causas cardiovasculares se presentó en el 9.6% en el grupo Dapagliflozina y en 13.9% en el grupo placebo. Los hallazgos fueron similares independientemente de la presencia o ausencia de diabetes tipo 2. No se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia de los eventos adversos.

Con este estudio se concluyó que la Dapagliflozina reduce el número de hospitalizaciones por IC y muerte por causa cardiovascular en pacientes con IC de FEVI reducida independientemente de si tenían o no diabetes tipo 2. ¹⁸

DECLARE-TIMI

El DECLARE-TIMI Trial (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multinacional, controlado con placebo, cuya intención fue evaluar los efectos cardiovasculares de la Dapagliflozina y los resultados renales en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. ¹⁹

Los pacientes elegibles fueron adultos mayores de 40 años de edad, con diabetes tipo 2, HbA1C $\geq 6.5\%$ pero $<12\%$, con TFG ≥ 60 . Debían tener múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Hombres >55 años o mujeres >60 años que tuviera hipertensión arterial, dislipidemia (Colesterol LDL ≥ 130 mg/dl o uso de terapia hipolipemiantes) o tabaquismo. o enfermedad establecida (IAM, EVC o enfermedad arterial periférica)

Los pacientes que ingresaron a la aleatorización, fueron divididos en 2 grupos, ya sea para recibir 10 mg de Dapagliflozina diarios o para recibir un placebo. Los pacientes fueron citados cada 6 meses para valorar adherencia al tratamiento, así como eventos clínicos y de seguridad.

El resultado primario de seguridad fueron los MACE (Efecto Adverso Cardiovascular Mayor), definido como muerte cardiovascular, infarto del miocardio o EVC isquémico. Los 2 puntos primarios de eficacia fueron los MACE y un punto compuesto por muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Los 2 puntos secundarios de eficacia fueron un punto compuesto por disminución de $\geq 40\%$ de la TFG, disminución a <60 ml/min/1.73 m² de TFG o muerte por causas renales o cardiovasculares.

17 160 fueron incluidos en la aleatorización, de los cuales, 8 582 fueron incluidos en el grupo Dapagliflozina y 8 578 al grupo placebo. Como resultado, se observó un 17% más de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC en el grupo placebo; con respecto a los MACE no se demostró diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a los eventos adversos, se reportaron más infecciones genitales (no urinarias) y casos de cetoacidosis diabética en el grupo Dapagliflozina. No se reportaron mayores eventos adversos renales con respecto al grupo placebo.

Con este estudio se concluyó que el uso de Dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2, con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y TFG ≥ 60 , se disminuye la muerte por causas cardiovasculares, así como las hospitalizaciones por IC; además de ser seguro en pacientes con función renal ligeramente disminuida (KDIGO G2). Como efectos adversos se mencionan las infecciones genitales y la cetoacidosis diabética. ¹⁹

EMPEROR-Reduced Trial

El EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) se diseñó bajo el preámbulo de que los iSGLT2 reducen la muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por IC en paciente sean o no sean diabéticos; sin embargo, no se había estudiado todavía los efectos de dichos fármacos enfocado en la FEVI. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo, realizado en 520 hospitales en 20 países, desde abril/2017 a noviembre/2019.²⁰

Los pacientes elegibles fueron adultos ≥ 18 años de edad, con IC crónica (NYHA II, III o IV) con FEVI $\leq 40\%$. Todos los pacientes debían recibir tratamiento para la IC establecido por la guía tratamiento de IC de ese entonces, el cual incluía diuréticos, IECA, Sacubitrilo/Valsartán, beta bloqueadores, MRA y cuando estaba indicado, dispositivos cardiacos.

3 730 pacientes fueron incluidos en la aleatorización, de los cuales, 1 863 pertenecieron al grupo Empagliflozina (Dosis de 10 mg/día), y 1 867 al grupo placebo. A los pacientes de ambos grupos se les dio seguimiento cada 3 meses durante 27 meses. El punto primario fue un punto compuesto por muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC. Los puntos secundarios son todas las hospitalizaciones por IC y la disminución de la TFG.

Dentro de los resultados se observó 31% más de hospitalizaciones por IC en el grupo placebo, con 8% menos muertes por causas cardiovasculares en el grupo Dapagliflozina. También se observó 73% menos disminución de la TFG en el grupo Dapagliflozina.²⁰

EMPEROR-Preserved Trial

El estudio Emperor-Preserved (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) es un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, basado en eventos; se realizó entre marzo/2017 y abril/2020. Incluyó pacientes mayores de 18 años, con insuficiencia cardiaca NYHA II a IV, con FEVI $\geq 40\%$ y además con medición de NT-proBNP > 300 pg/mL o NT-proBNP > 900 pg/mL en pacientes con fibrilación

auricular. A la aleatorización ingresaron 5,988 pacientes de los cuales, 2,991 conformaron el grupo placebo, y 2,997 fueron parte del grupo Empagliflozina. La intervención fue otorgar ya sea un placebo o 10 mg de Empagliflozina al día. Se dio seguimiento cada 3 meses por 36 meses en promedio; en cada seguimiento se evaluó el estado de salud, si existía alguna exacerbación de la IC u hospitalización, eventos adversos, valores de HbA1C, NT-proBNP y tasa de filtrado glomerular.

El punto primario fue muerte cardiovascular y/u hospitalizaciones por IC; el punto secundario se compuso por hospitalizaciones por IC (primer evento y recurrentes), disminución de TFG).

El resultado fue un 21% más de eventos del punto primario en el grupo placebo ($p < 0.001$) y 27% más hospitalizaciones (primer evento y eventos recurrentes) en el grupo Placebo ($p < 0.001$). Además, se observó aumento del 36% de la TFG promedio por año en los pacientes del grupo Placebo.

Con respecto a los puntos de seguridad, se produjeron eventos adversos graves en 1436 pacientes (47,9 %) en el grupo de Empagliflozina y en 1543 pacientes (51,6 %) en el grupo de placebo. En cuanto a eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, se reportaron 571 pacientes (19,1 %) en el grupo de Empagliflozina y en 551 pacientes (18,4 %) en el grupo de placebo. Las infecciones del tracto urinario y genital no complicadas y la hipotensión fueron más comunes en los pacientes tratados con Empagliflozina.

Este estudio concluyó que el uso de Dapagliflozina en pacientes con IC de FEVI conservada, independientemente de si eran pacientes con diabetes o no, reduce tanto la mortalidad como las hospitalizaciones por descompensación por IC. Aun así, se observó mayor incidencia en infecciones urogenitales con respecto al placebo, por lo que al momento de iniciar un iSGLT2, hay que tener esto en consideración.²¹

EVIDENCIA EN POBLACIÓN MEXICANA

Si bien autores mexicanos han escrito consensos y artículos de revisión sobre el uso de lo iSGLT2 con base en resultado de estudios internacionales, pocos son los

estudios que se han hecho en población mexicana²²; y aún menos son los estudios que involucran el uso de iSGLT2 e insuficiencia cardiaca en mexicanos. Entre la información disponible, destaca la tesis del Dr. Roque Palacios la cual se titula "Función ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), tratados con Dapagliflozina". En la cual se pretendió analizarla función del ventrículo izquierdo en pacientes portadores de diabetes tipo 2 tratados con Dapagliflozina posterior a un IAMCEST. Se estudio una población de 26 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre con antecedentes de diabetes tipo 2 que presentaron IAMCEST con revascularización y que obtuvieron recuperación función completa y se les otorgó tratamiento médico óptimo. Se les realizó un ecocardiograma transtorácico para medir la FEVI y el strain longitudinal global. Se continuó tratamiento con Dapagliflozina y se obtuvo un control ecocardiográfico a los 3 meses para evaluar el uso de Dapagliflozina, la FEVI y el strain longitudinal global. El autor concluyo que la población estudiada, mostró mejoría de la FEVI a 3 meses de uso de Dapagliflozina. Vale la pena menciona que ninguno de los pacientes presentó eventos secundarios al uso de Dapagliflozina que justificaran la suspensión del tratamiento. ²³

EFFECTOS DE LOS ISGLT2 EN LA FUNCIÓN VENTRICULAR

Entre 2017 y 2019 Massar, O. et al. realizó un estudio doble ciego, aleatorizado controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con FEVI reducida (menor o igual a 40%) comparó la FEVI y los índices de volumen telediastólico, índice de volumen auricular izquierdo en pacientes que recibían Empagliflozina por al menos 12 semanas, contra los que no lo hacían. En dicho estudio se incluyeron 195 pacientes, con edad media de 64 años, de dicha muestra 85% fue del sexo masculino y 51.1% del sexo femenino y 12.6% eran portadores de diabetes tipo 2. La FEVI promedio inicial fue de 29%. El estudio fue publicado en 2021 en la revista JAMA y se documentó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.05$) del índice de volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, así como del índice de volumen auricular izquierdo en aquellos que recibieron Empagliflozina. Sin embargo, no hubo cambios significativos en la FEVI. ²⁹

Posteriormente, en 2023 Fu et al. publicó un estudio en el que se evaluó el efecto de la Dapagliflozina en el remodelado ventricular izquierdo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardiaca de FEVI reducida. El estudio incluyó a 60 pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2 y FEVI mayor o igual a 40% con síntomas de insuficiencia cardiaca de acuerdo a NYHA clase II, III o IV. En este estudio se encontró FEVI inicial de $30.6\% \pm 3.8$ en el grupo de Dapagliflozina y 31.3 ± 3.7 en el grupo placebo. Al seguimiento de 12 meses se reportó aumento FEVI de 36.3% y 33.7% en el grupo de Dapagliflozina y placebo respectivamente, con un cambio en la FEVI respecto al basal de 5.5 y 2.5 respectivamente; es decir, al cabo de 1 año, la diferencia media ajustada frente a placebo en el cambio desde el valor basal en la FEVI fue del 2.5 % con resultados estadísticamente significativo.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardíaca sigue siendo una epidemia mundial en aumento con una incidencia que oscila entre 100 y 900 casos por 100,000 personas por año según los criterios de diagnóstico utilizados y la población estudiada. Y la prevalencia estimada es de >37.7 millones de personas en todo el mundo. Se estima que, a partir del 2011, en los Estados Unidos, se diagnostican 870 000 casos nuevos, y que 5.7 millones de personas viven con insuficiencia cardíaca.

En los EE. UU., la prevalencia de la IC varía considerablemente según el origen étnico, el nivel socioeconómico y la región geográfica. Un nivel socioeconómico más bajo se asocia con tasas más altas de IC. La prevalencia no ajustada de IC es similar entre los individuos blancos y los hispanos en los EE. UU. Estas grandes variaciones en las tasas de enfermedad por etnia, región y nivel socioeconómico sugieren que la focalización en los servicios de salud podría mejorar la prevención y el manejo de las enfermedades cardiovasculares en comunidades de alto riesgo.

En cuanto a la mortalidad, calcular el número de muertes atribuibles únicamente a la insuficiencia cardíaca es un desafío, porque la insuficiencia cardíaca se clasifica comúnmente como una etapa intermedia de una afección subyacente, y no como la causa real de la muerte. La muerte causada por IC a menudo se asigna a la causa subyacente más probable, como la cardiopatía isquémica. La documentación del certificado de defunción tiene las mismas limitaciones y también puede estar sujeta a inexactitudes.

Utilizando la mortalidad cardiovascular por todas las causas como sustituto de las tendencias de mortalidad por insuficiencia cardíaca, se estima que las tasas de mortalidad por IC son 3.72 veces más altas en los países de ingresos bajos y 2.61 veces más altas en los países de ingresos medios que en los países de ingresos altos después de ajustar por edad y sexo.

Por otro lado, con respecto a la repercusión económica de la IC, de acuerdo con los resultados de una revisión sistemática de los costos médicos asociados con la insuficiencia cardíaca en los EE.UU. realizada entre el año 2014 y el 2020, la

mediana de los costos médicos anuales para la atención de la IC fue de 24 383 dólares por paciente, y aumentó cuando se incluyeron las readmisiones por todas las causas en la estimación de costos.

El costo medio de una hospitalización por IC fue de \$13 418 por paciente. Para los pacientes con comorbilidades (p. ej., diabetes mellitus, cardiopatía isquémica), la mediana del costo de hospitalización específico de la IC fue ligeramente superior. La mayor carga económica relacionada con la insuficiencia cardíaca resulta de las hospitalizaciones y reingresos no programados. En muchos análisis, el 75-80% de los costos directos de la insuficiencia cardíaca son atribuibles a las estancias hospitalarias de pacientes hospitalizados.

En México las enfermedades cardíacas afectan a 26% de la población a un costo total de \$ 6.1 mil millones de dólares y ocupan el 4% de todo el gasto en salud. ^{24, 25.}

Hay suficiente evidencia para asegurar que los iSLGT2 (Canagliflozina, Empagliflozina y Dapagliflozina) son parte de un tratamiento eficaz para disminuir la mortalidad y la hospitalización por causas cardiovasculares; sin embargo, no existen estudios clínicos en población adscrita del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la Dapagliflozina, Canagliflozina y Empagliflozina en la FEVI de pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional No? 1 “Vicente Guerrero”?

JUSTIFICACION

La insuficiencia cardíaca es un síndrome que limita la funcionalidad y la calidad de vida de aquellos que la padecen. Las causas son múltiples y básicamente cualquier patología que afecte al sistema cardiovascular, eventualmente podría provocar dicho síndrome. Tomando en cuenta que en el país las enfermedades cardíacas afectan al 26% de la población, eventualmente un cuarto de la población mexicana desarrollará insuficiencia cardíaca.

Los iSGLT2 son un grupo de fármacos que han demostrado disminuir la mortalidad y hospitalizaciones por causas cardiovasculares y ha tomado tal importancia en los últimos años que se ha perfilado como parte de los 4 medicamentos esenciales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Si bien existen múltiples estudios que apoyan lo anteriormente escrito, no se ha visto tanta información sobre la relación del uso de los iSGLT2 y modificación de los parámetros ecocardiográficos. Con este estudio se pretende valorar si existe algún efecto del uso de Dapagliflozina, Empagliflozina y Canagliflozina, en la FEVI de pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida y establecer un antecedente para futuras investigaciones.

En México están disponibles para su venta los iSGLT2 Dapagliflozina, Empagliflozina y Canagliflozina; y en el Instituto Mexicano del Seguro Social están dentro del cuadro básico la Dapagliflozina y Empagliflozina. Asimismo, el HGR No. 1 “Vicente Guerrero” cuenta con el servicio de Cardiología y ecocardiograma transtorácico. Dicho estudio se realiza a todos los pacientes que ingresan a hospitalización por sospecha de insuficiencia cardíaca, así como en la cita en consulta externa de cardiología como parte del seguimiento de los mismo; por lo

cual, el estudio propuesto es factible ya que se cuenta con los recursos necesarios para realizarse.

Se pretende publicar los resultados obtenidos en foros y otros medios con el fin de enriquecer el acervo de información sobre los iSGLT2 en población mexicana, así como entregar los resultados a las autoridades correspondientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de los iSGLT2 en la FEVI de pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir aspectos sociodemográficos de la población diagnosticada con insuficiencia cardiaca en el HGR No. 1 “Vicente Guerrero”
2. Describir las comorbilidades de los pacientes con insuficiencia cardiaca en el HGR No. 1 “Vicente Guerrero”
3. Describir la FEVI antes del inicio de terapia con iSGLT2
4. Describir la FEVI posterior al inicio con i SGLT2

HIPÓTESIS

El 50 % de los pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida tratados con Dapagliflozina presentan un efecto positivo en la FEVI.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

Este protocolo de investigación es observacional, transversal. Serie de casos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se hizo revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en el H.G.R.No.1 Vicente Guerrero entre marzo del 2020 y enero del 2024 por insuficiencia cardiaca de primera vez, es decir, pacientes previamente no diagnosticados de insuficiencia cardiaca. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión estipulados se incluyeron en una base de datos en la que se recopiló en un formato de captura de

información los antecedentes personales patológicos del paciente, así como factores de riesgo cardiovascular, historia cardiovascular, conciliación de medicamentos y FEVI tanto al momento del diagnóstico de insuficiencia cardiaca como los reportados en su cita de seguimiento en la consulta externa de cardiología.

Una vez recopilada la información, se organizó en tablas con el fin de analizar las características basales de la población estudiada. La FEVI inicial se comparó con la reportada en el ecocardiograma subsecuente.

UNIVERSO DE TRABAJO

El universo de trabajo para el presente estudio estuvo constituido por 100 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca de FEVI reducida del hospital general Regional No.1 Vicente Guerrero, en Acapulco, Gro. durante marzo del 2020 y enero del 2024.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años de edad.
- Pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca NYHA \geq II
- Pacientes que tengan FEVI reducida (FEVI \leq 40%) en el ecocardiograma inicial
- Personas capaces de tomar sus medicamentos o que cuenten con alguna persona capacitada para otorgar sus medicamentos
- Pacientes que tengan ingesta de Dapagliflozina o Empagliflozina de al menos 3 meses al momento de la toma del ecocardiograma de seguimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes quienes previo al estudio ya estén usando Dapagliflozina u otro iSGLT2
- Pacientes cuya expectativa de vida sea menor a 3 meses
- Pacientes que hayan sido hospitalizados por cetoacidosis diabética secundario a infección de vías urinarias en el año previo a ser incluidos en el estudio

- Que el expediente del paciente esté incompleto

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

El instrumento de medición fue una cédula de recolección de datos socio-demográficos, antecedentes clínicos y valor de FEVI en la consulta inicial y se seguimiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes

- FEVI

Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Enfermedad renal crónica
 - Obesidad
 - EVC isquémico
- Estadio funcional (NYHA)
- Historia cardiovascular:
 - Infarto agudo del miocardio
 - Enfermedad coronaria
 - Valvulopatía
 - Arritmia
 - Fibrilación auricular
 - Fiebre reumática
 - Cardiomiopatía
 - Insuficiencia cardíaca
 - Hipertensión
 - Historia de cirugía cardíaca

- Historia de cardiopatías congénitas
- Factores de riesgo cardiovascular: ^{2, 26, 27.}
 - Colesterol LDL elevado
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes
 - Tabaquismo
 - Sedentarismo
 - Obesidad
 - Edad mayor de 65 años
- Contraindicación para indicar iSGLT2 ²⁸
- Fármaco iSGLT2 usado
- Dosis de iSGLT2

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala (Respuesta)
FEVI	Porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo a través de la arteria Aorta.	La FEVI reportada en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	FEVI en número porcentual reportado en el expediente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	El número de años que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento hasta el momento de la recopilación de datos.	Cuantitativa Discreta	Edad en años de acuerdo a lo reportado en el expediente

Sexo	Se refiere a la identidad sexual de los seres vivos	Identidad sexual reportada al momento del nacimiento de la persona, plasmado como masculino o femenino, independientemente del género con el que se identifique.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Comorbilidades	Hipertensión arterial	Aumento de la presión arterial mayor a 140/90 mmHg	Cualitativa	Aumento de la presión arterial mayor a 140/90 mmHg
	Diabetes	Desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas que resulta de los	Cualitativa Nominal	Miligramos/decilitro o 1.Sí 2.No

		defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.	Glucemia 2 horas después de la poscarga \geq 200mg/dl Glucemia al azar y síntomas de hiperglucemia \geq 200mg/dl Hemoglobina glucosilada \geq 6.5%		
Enfermedad renal crónica	Presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $<$ 60 ml/min/1,73 m ² sin otros signos de enfermedad renal.	Pacientes cuya tasa de filtrado glomerular calculada por fórmula CKD-EPI sea $<$ 60 ml/min/1,73 m ² y que cuente con datos bioquímicos o ultrasonográficos de enfermedad renal crónica; o bien, se encuentre en terapia de remplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis)	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	

	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo.	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el médico neumólogo o evidencia de que la fracción de aire exhalado en 1 segundo respecto a la capacidad vital forzada es de menos del 70%	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Índice de masa corporal (IMC) \geq 30, resultante de dividir el peso en kilogramos sobre la altura al cuadrado.	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	EVC isquémico	Evidencia de un infarto patológico, con signos o síntomas focales	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No

		neurológicos que duran más de 24 horas	médico neurólogo o bien, evidencia de infarto cerebral isquémico por tomografía computarizada.		
Estadio funcional (NYHA)	Clasificación subjetiva de la New York Heart Association (NYHA) que coloca a los pacientes en una de cuatro categorías según las limitaciones de la actividad física.	Grado de limitación a la actividad física clasificado de acuerdo con la NYHA en 4 grados: I. Sin limitación de actividad física. La actividad física habitual no provoca fatiga excesiva, palpitaciones o dificultad para respirar. II. Ligera limitación de la actividad física. Cómodo en reposo. La	Cualitativa Nominal	1.I 2.II 3.III 4.IV	

		<p>actividad física habitual provoca fatiga, palpitaciones, dificultad para respirar o dolor en el pecho.</p> <p>III. Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo. Una actividad inferior a la habitual provoca fatiga, palpitaciones, dificultad para respirar o dolor en el pecho.</p> <p>IV. Síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo. Cualquier actividad física provoca más malestar.</p>		
--	--	--	--	--

Historia cardiovascular	Infarto agudo del miocardio (IAM)	Evidencia de daño miocárdico con elevación de troponinas cardíacas mayor al percentil 99 del límite superior de referencia en contexto clínico compatible con isquemia miocárdica.	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el médico cardiólogo, internista o urgenciólogo; o bien, evidencia de cambios electrocardiográficos agudos o crónicos den IAM	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	Enfermedad coronaria	Tipo de cardiopatía en la que las arterias del corazón no pueden aportar suficiente cantidad de sangre oxigenada al corazón	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el médico cardiólogo o internista; o bien, antecedente de angina de pecho o paro cardíaco	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	Valvulopatía	Enfermedades propias de las válvulas del corazón. Pueden deberse ya sea a estenosis o	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el médico	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No

		insuficiencia de cualquiera de las 4 válvulas (mitral, tricúspidea, pulmonar y aórtica) que separan las cámaras cardiacas.	cardiólogo o bien evidencia de alteraciones valvulares reportadas en ecocardiograma.		
Arritmia	Alteración del ritmo cardiaco	Alteración del ritmo cardiaco evidenciado a la exploración física o con electrocardiograma, o bien, antecedente de toma de medicamentos antiarrítmicos indicado por cardiólogo.	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	
Fibrilación auricular	Ritmo cardíaco irregular y ocasionalmente rápido, que suele provocar irrigación sanguínea deficiente.	Arritmia evidenciada en electrocardiograma que se caracteriza por: a) un ritmo "irregularmente irregular", b) ausencia de ondas p identificables y c)	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	

			ausencia de un patrón específico de activación auricular		
Fiebre reumática	Enfermedad que puede afectar el corazón, las articulaciones, el cerebro y la piel.	Mención del diagnóstico documentado en el expediente clínico por el médico cardiólogo, reumatólogo o internista.	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	
Cardiomiopatía	Enfermedad del músculo cardíaco.	Diagnóstico objetivado por cardiólogo que puede incluir: Cardiomiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva o isquémica.	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	
Insuficiencia cardíaca	Desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre y las necesidades del organismo.	Síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional, corroborados por niveles elevados	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	

			de péptido natriurético y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica		
Historia de cirugía cardíaca	Antecedente de cirugía que se lleva a cabo para corregir problemas en el corazón.	Procedimiento quirúrgico que pueden oscilar entre las opciones quirúrgicas mínimamente invasivas y las cirugías cardíacas a tórax abierto	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	
Historia de cardiopatía congénita	Grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de alteraciones estructurales del corazón producidas por defectos en la formación del mismo durante el periodo embrionario	• Cortocircuitos izquierda derecha. Son aquellas en las que se produce un defecto en las estructuras cardíacas que separan la circulación sistémica de la pulmonar, produciéndose	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No	

			<p>el paso de sangre de la primera a la segunda. En este grupo encontramos la comunicación interauricular, comunicación interventricular y el ductus arterioso persistente, entre otras.</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesiones obstructivas. Dificultan la salida de la sangre de las cavidades cardiacas. Entre ellas están las estenosis aórtica y pulmonar y la coartación aórtica.• Cardiopatías congénitas cianóticas.		
--	--	--	---	--	--

			<p>Impiden la adecuada oxigenación de la sangre que llega a los tejidos, por lo que aparece cianosis. Las más frecuentes son la transposición de grandes vasos, la tetralogía de Fallot y la anomalía de Ebstein</p>		
Factores de riesgo cardiovascular	<p>Colesterol LDL elevado</p>	<p>Exceso de colesterol LDL en la sangre que da lugar a una acumulación de grasa (denominada «placa») en las paredes de las arterias, la cual inicia el proceso de la enfermedad aterosclerótica</p>	<p>Colesterol LDL > 100 mg/dl</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.Sí 2.No</p>

	Tabaquismo	Adicción crónica generada por la nicotina, que produce dependencia física y psicológica	Se recabará de los antecedentes personales si el paciente fuma o fumó cigarro en algún momento de su vida	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	Sedentarismo	Estilo de vida que se caracteriza por la inactividad física o la falta de ejercicio	Se recabará de los antecedentes personales si pasa la mayor parte del día sentado sin realizar actividad física	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
	Edad mayor de 65 años		Se documentará si la persona tiene 65 años o más de vida	Cualitativa Nominal	1.Sí 2.No
Fármaco usado	iSGLT2	Medicamento de la familia de los inhibidores del receptor SGLT2 disponibles en México.	Se objetivará cuál fue el iSGLT2 utilizada	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Dapagliflozina ● Empagliflozina ● Canagliflozina
Dosis del usado	iSGLT2	Cantidad en miligramos prescrita por médico tratante (médico internista o cardiólogo).	Se objetivará cuál fue la dosis en miligramos, prescrita del iSGLT2	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Dapagliflozina 10 mg ● Empagliflozina 10 mg

				<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozina 25 mg • Canagliflozina 300 mg
--	--	--	--	---

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenido el total de la muestra se elaboró una base de datos codificada en Excel. El análisis estadístico de la información se realizó en el programa Jamovi versión 2.3.28 mediante el cual se obtuvieron estadísticas descriptivas como frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar), y se utilizó la prueba t de student con una significancia estadística de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se apegará al profesionalismo y ética médica y dentro del marco legal que establece el IMSS, así como leyes que rigen a los sistemas de salud:

Conforme a la Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de agosto de 1984: Artículo 17. **Fracción I.** En donde se considera como “investigación sin riesgo”, ya que el estudio solo empleara técnicas y métodos de investigación documental. Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases: **Fracción I.** Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. **Fracción III.** Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación. **Fracción IV.** Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud. **Fracción V.** Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.³¹

Además, la elaboración de este proyecto de investigación se llevará a cabo de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, que establece lo siguiente: a) La investigación médica está sujeta a normas éticas que promuevan y garanticen salvaguardar la salud, el bienestar y los derechos de los pacientes. b) Se deben tomar precauciones para proteger la dignidad, la integridad, la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos de investigación. c) Cada participante debe estar debidamente informado de los objetivos, métodos, posibles conflictos de intereses, beneficios previstos y los posibles riesgos del estudio. d) El sujeto debe saber que es libre de negarse a participar en el estudio o retirar su consentimiento para participar en cualquier momento del estudio.³²

También el presente protocolo ha sido planeado con el ideal de servir a la salud de la humanidad, por lo que se apegara a lo establecido en el decálogo de principios de experimentación médica con seres humanos de Código Internacional de Ética, conocido como Código de Núremberg y por lo tanto no incluye en su ejecución sufrimiento o daño innecesario y mental, en las personas que se involucran en el estudio, las cuales lo harán solo si es voluntariamente, con la libertad de finalizar o desistir en el momento que lo deseen.³³

De la misma forma se abordará el estudio de acuerdo a lo establecido en el Informe Belmont, documento elaborado en 1979 por la National Comision for the Protection of Human Subjets of Biomedical Reserch, en los Estados Unidos, que promulga los límites entre la práctica y la investigación cuyos principios éticos son el respeto a las personas, beneficencia, justicia.³⁴

RECURSOS MATERIALES:

CONCEPTO	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL
Laptop Huawei D14 AMD Ryzen 7 Windows 11	1	\$ 18,000	\$ 18,000
Memoria USB 8 GB Kingston data traveler	1	\$ 110	\$ 110
Paquete de 500 hojas blancas Scribe	2	\$ 150	\$ 300
Paquete de 12 plumas de color negro BIC punto fino	1	\$ 100	\$100
Engrapadora Scribe	2	\$ 25	\$ 50
Paquete de grapas	2	\$ 30	\$ 60
Total			\$ 18, 620

RESULTADOS

Se recabó información del expediente clínico electrónico de 180 pacientes del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”, diagnosticados de insuficiencia cardiaca de FEVI reducida entre marzo del 2020 y enero del 2024; de los cuales, 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión los cuales fueron: ser pacientes mayores de 18 años de edad, portadores de insuficiencia cardiaca NYHA II, FEVI de $\leq 40\%$ en ecocardiograma inicial, personas capaces de tomar sus medicamentos, además de ingesta de algún iSGLT2 por al menos 3 meses al momento de la toma del ecocardiograma de seguimiento. 80 pacientes fueron excluidos debido a lo siguiente: 5 ya usaban Dapagliflozina por más de 3 meses previo al diagnóstico de insuficiencia cardiaca; 1 paciente había sido hospitalizado por sepsis urinaria en el año previo al estudio; 7 expedientes mencionaban el término “FEVI reducida” pero no se mencionó el porcentaje de FEVI, y, por último, 67 pacientes no acudieron a su cita para toma de ecocardiograma de seguimiento debido a contingencia por Huracán Otis y John.

De la muestra estudiada, la edad varió entre 25 y 92 años, siendo la edad media de 64.3 años. 65% correspondió al sexo masculino y 35% al sexo femenino. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, 48% son adultos mayores de 65 años, 24% tiene antecedente de tabaquismo, 82% son sedentarios, 71% padecen de hipertensión arterial, 27% tienen dislipidemia, 50% fueron portadores de diabetes tipo 2 y 19% tienen obesidad. (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”.

	Nivel	Frecuencia	Proporción
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR			
Edad mayor de 65 años	Sí	48	48%
	No	52	52%
Tabaquismo	Sí	24	24%
	No	76	76%
Sedentarismo	Sí	82	82%
	No	18	18%
Hipertensión arterial	Sí	71	71%
	No	29	29%
Dislipidemia	Sí	27	27%
	No	73	73%
Diabetes	Sí	50	50%
	No	50	50%
Obesidad	Sí	19	19%
	No	81	81%

Se realizó tablas de contingencia con el objetivo de documentar diferencias de acuerdo al sexo en la frecuencia de los ya mencionados factores de riesgo. Se observó diferencia estadísticamente significativa respecto al tabaquismo y la dislipidemia. Reportándose 30.7% y 11.4% de tabaquismo en hombres y mujeres respectivamente. En cuanto a la dislipidemia, ésta se presentó en el 40% de las mujeres y 20% de los hombres de la muestra.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular por sexo en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”.

Sexo	Sí	No	Total	p
Edad mayor de 65 años				
Femenino	21 (60%)	14 (40%)	35	0.078
Masculino	27 (41.5%)	38 (58.4%)	65	
Total	48	52	100	
Tabaquismo				
Femenino	4 (11.4%)	31 (88.5%)	35	0.031
Masculino	20 (30.7%)	45 (69.2%)	65	
Total	24	76	100	
Sedentarismo				
Femenino	29 (82.8%)	6 (17.1%)	35	0.87
Masculino	53 (81.5%)	12 (18.4%)	65	
Total	82	18	100	
Hipertensión arterial				
Femenino	27 (77.1%)	8 (22.8%)	35	0.321
Masculino	44 (67.6%)	21 (32.3%)	65	
Total	71	29	100	
Dislipidemia				
Femenino	14 (40%)	21 (60%)	35	0.032
Masculino	13 (20%)	52 (80%)	65	
Total	27	73	100	
Diabetes tipo 2				
Femenino	17 (48.5%)	18 (51.4%)	35	0.834
Masculino	33 (50.7%)	32 (49.2%)	65	
Total	50	50	100	
Obesidad				
Femenino	8 (22.8%)	27 (77.1%)	35	0.471
Masculino	11 (16.9%)	54 (83%)	65	
Total	19	81	100	

Si bien el resto de los factores de riesgo no fueron estadísticamente significativos, se observó mayor porcentaje de hombres mayores de 65 años de edad, así como sedentarismo, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y obesidad. (Tabla 2).

Se documentó que, de la muestra, 22% tenían antecedente de angina, 24% infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, 15% presentó infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, 12% tuvieron antecedente de cateterismo cardiaco, 8% habían sido trombolizados; 7% tenían antecedente de cirugía cardiaca, 16% presentó algún tipo de valvulopatía y 17% padecía algún tipo de arritmia, siendo la más frecuente fibrilación auricular (Tabla 3).

Tabla 3. Historia cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

	Nivel	Frecuencia	Proporción
HISTORIA CARDIOVASCULAR			
Angina	Sí	22	22%
	No	78	78%
IAMCEST	Sí	24	24%
	No	76	76%
IAMSEST	Sí	15	15%
	No	85	85%
Cateterismo	Sí	12	12%
	No	88	88%
Trombolisis	Sí	8	8%
	No	92	92%
Cirugía cardiaca	Sí	7	7%
	No	93	93%
Valvulopatías	Sí	16	16%
	No	84	84%
Pericarditis	Sí	0	0%
	No	100	100%
Arritmias	Sí	17	17%
	No	83	83%

IAMCEST: Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. IAMSEST: Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.

Se realizaron tablas de contingencia con el fin de comparar frecuencia de historia cardiovascular entre hombres y mujeres. Identificando que los hombres presentaron en mayor porcentaje IAMCEST, IAMSEST, cateterismo cardiaco y trombólis. Mientras que la angina, la cirugía cardiaca y las valvulopatías fueron más comunes en las mujeres. Sin embargo, estos resultados no tuvieron significancia estadística. (Tabla 4).

Tabla 4. Historia cardiovascular por sexo en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

Angina				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	27 (77.1%)	8 (22.8%)	35	0.879
Masculino	51 (78.4%)	14 (21.5%)	65	
Total	78	22	100	
IAMCEST				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	29 (82.85%)	6 (17.1%)	35	0.239
Masculino	47 (72.3%)	18 (27.6%)	65	
Total	76	24	100	
IAMSEST				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	31 (88.5%)	4 (11.4%)	35	0.463
Masculino	54 (83%)	11 (16.9%)	65	
Total	85	15	100	
Cateterismo				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	33 (94.2%)	2 (5.71%)	35	0.156
Masculino	55 (84.6%)	10 (15.3%)	65	
Total	88	12	100	
Trombólis				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	33 (94.2%)	2 (5.7%)	35	0.536
Masculino	59 (90.7%)	6 (9.2%)	65	
Total	92	8	100	
Cirugía cardiaca				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	32 (49.2%)	3 (8.5%)	35	0.651
Masculino	61 (93.8%)	4 (6.1%)	65	
Total	93	7	100	
Valvulopatías				
Sexo	No	Si	Total	P
Femenino	29 (44.6%)	6 (17.1%)	35	0.819
Masculino	55 (84.6%)	10 (15.3%)	65	
Total	84	16	100	

IAMCEST: Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. IAMSEST: Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.

Se observa que la comorbilidad más frecuente fue la enfermedad renal crónica al estar presente en el 14% de la muestra, seguido de EPOC y enfermedad tiroidea en 2%. Ningún paciente tuvo antecedente de síndrome de apnea obstructiva del sueño ni tromboembolia pulmonar ni eventos de trombosis venosa profunda. (Tabla 5).

Tabla 5. Otras comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

	Nivel	Frecuencia	Proporción
OTRAS COMORBILIDADES			
Enfermedad renal crónica	Sí	14	14%
	No	86	86%
EPOC	Sí	2	2%
	No	98	98%
SAOS	Sí	0	0%
	No	100	100%
TEP/TVP	Sí	0	0%
	No	100	100%
Enfermedad tiroidea	Sí	2	2%
	No	98	98%

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño. TEP: Tromboembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

Respecto los fármacos utilizados por los pacientes de la muestra estudiada, 76% usó betabloqueadores, 2% IECA, 57% ARA2, 50% ARM, 43% diuréticos, 16% calcioantagonistas, 68% estatinas 7% metformina, 1% sulfonilureas, 3% tiazolidinedionas, 1% IDPP4, 6% digoxina, 4% antiarrítmicos, 12% nitratos, 1% ivabradina, 16% anticoagulantes directos y 4% Warfarina. (Tabla 6).

Tabla 6. Fármacos utilizados por pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

	Nivel	Frecuencia	Proporción
FÁRMACOS UTILIZADOS POR EL PACIENTE			
Beta-bloqueador	Sí	76	76%
	No	24	24%
IECA	Sí	27	27%
	No	73	73%
ARA2	Sí	43	57%
	No	57	43%
ARM	Sí	50	50%
	No	50	50%
Diuréticos	Sí	43	43%
	No	57	57%
Calcioantagonistas	Sí	16	16%
	No	86	84%
Estatinas	Sí	68	68%
	No	32	32%
Metformina	Sí	7	7%
	No	93	93%
Sulfonilureas	Sí	1	1%
	No	99	99%
Tiazolidinedionas	Sí	3	3%
	No	97	97%
GLP1	Sí	0	0%
	No	100	100%
IDPP4	Sí	1	1%
	No	99	99%
Digoxina	Sí	6	6%
	No	94	94%
Antiarritmico	Sí	4	4%
	No	96	96%
Nitratos	Sí	12	12%
	No	88	88%
Ivabradina	Sí	1	1%
	No	99	99%
Anticoagulantes directos	Sí	16	16%
	No	84	84%
Warfarina	Sí	4	4%
	No	96	96%

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: Antagonista del receptor de Angiotensina 2. ARM: Antagonista del receptor de mineralocorticoide. GLP1: Agonistas del péptido 1 similar al glucagón.

En cuanto a los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, se reportó disnea paroxística nocturna en el 2%, 1% edema agudo de pulmón, 6% crepitantes, 4% ingurgitación yugular, 1% tercer ruido, 20% cardiomegalia, 68% disnea, 17% ortopnea, 15% edema periférico, y 3% derrame pleural. (Tabla 7).

Tabla 7. Síntomas de insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

	Nivel	Frecuencia	Proporción
SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA CARDIACA			
Disnea paroxística nocturna	Sí	2	2%
	No	98	98%
Edema agudo de pulmón	Sí	1	1%
	No	99	99%
Crepitantes	Sí	6	6%
	No	94	94%
Ingurgitación yugular	Sí	4	4%
	No	96	96%
Tercer ruido	Sí	1	1%
	No	99	99%
Cardiomegalia	Sí	20	20%
	No	80	80%
Disnea	Sí	68	68%
	No	32	32%
Ortopnea	Sí	17	17%
	No	83	83%
Edema periférico	Sí	15	15%
	No	85	85%
Hepatomegalia	Sí	0	0%
	No	100	100%
Derrame pleural	Sí	3	3%
	No	97	97%

Sobre los valores de la FEVI, en este estudio se documentó FEVI inicial mínima de 11%, máxima de 40% de acuerdo a criterios de inclusión, y FEVI media de 34%. Asimismo, se documentó FEVI de seguimiento con uso de Dapagliflozina por al menos 3 meses de mínimo 10%, máxima de 70% y media de 37.1%. Se determinó por medio de prueba de T de student que el aumento de 3% en la media de la FEVI fue estadísticamente significativo (Tabla 8).

Tabla 8. FEVI inicial y de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

	FEVI inicial	FEVI de seguimiento
Media	34.0	37.1
Mediana	37.0	40.0
Desviación estándar	7.40	11.6
Mínimo	11.0	10.0
Máximo	40.0	70.0

Prueba T para Muestras Apareadas					
			Estadístico	gl	P
FEVI inicial	FEVI de seguimiento	T de Student	-3.45	99.0	< .001

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Finalmente, se observa que el 74% de los pacientes presentó algún cambio en la FEVI, de los cuales, 52% mejoró y 22% empeoró. (Tabla 9).

Tabla 9. Proporción de mejoría de la FEVI en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional no. 1 “Vicente Guerrero”

		Frecuencia	Proporción	p
Sin cambios en la FEVI	Sí (Sin cambios en la FEVI)	26	26%	<0.001
	No (Con cambios en la FEVI)	74	74%	<0.001
Mejoría de la FEVI	Sí	52	52%	0.764
	No	48	48%	0.764
Empeoramiento de la FEVI	Sí	22	22%	<0.001
	No	78	78%	<0.001
FEVI mantenida y mejorada	Sí	77	77%	<0.001
	No	23	23%	<0.001

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DISCUSIÓN

En los datos obtenidos en esta muestra de 100 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca de FEVI reducida, se observa que la mayoría de éstos son del género masculino a razón de 1.8:1. Referente a la edad, la media fue de 64.3 años, sin embargo, hubo mayor proporción de pacientes mayores de 65 años de edad del sexo femenino respecto al masculino, aunque sin significancia estadística. La edad es un factor de riesgo importante ya que la prevalencia de insuficiencia cardiaca aumenta con la edad, siendo de alrededor del 1% en los menores 55 años y hasta más del 10% en los mayores de 70 años.⁴⁴

El factor de riesgo más frecuente en la muestra fue el sedentarismo al estar presente en el 82%, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura ^{3,4,5,6} en donde el sedentarismo no forma parte de los principales factores de riesgo cardiovascular, más bien, se menciona a la hipertensión arterial como uno de los factores asociados más importantes. Respecto al resto de los factores de riesgo cardiovascular, en la muestra se reportó mayor prevalencia de hipertensión arterial respecto a lo publicado⁶, así como mayor frecuencia de dislipidemia. Llama la atención que a pesar de que se ha estimado que en México la prevalencia de obesidad es del 31.1% ⁶, sólo el 19% de la muestra se reportó con obesidad. Esto último podría deberse a que quizás no se haya requisitado adecuadamente la información antropométrica de algunos pacientes, o bien, incluso podría ser que derivado de sus enfermedades crónicas, algunos pacientes hayan perdido peso y por ello no se reporten con obesidad al momento de ser captados. Por último, en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, vale la pena mencionar la mayor prevalencia respecto a tabaquismo en el sexo masculino comparado con los femeninos, con significancia estadística, siendo congruente con la prevalencia de tabaquismo a nivel mundial reportado por la Organización Mundial de la Salud en 2020, en donde se reportó mayor prevalencia de tabaquismo en hombres con 36.7% comparado con 7.8% en mujeres.

En cuestión de historia cardiovascular, tomando en cuenta que, de acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, la cardiopatía isquémica incluye a la angina

inestable, el IAMCEST y el IAMSEST, se podría decir que el 61% de los pacientes estudiados tienen el antecedente de cardiopatía isquémica. De acuerdo con lineamientos internacionales^{35,36}, el tratamiento del IAMCEST es ya sea el cateterismo o la trombólisis; de acuerdo con los datos obtenidos, 24 pacientes presentaron este diagnóstico, de los cuales, 20 recibieron ya sea terapia por cateterismo o por trombólisis, e incluso 5 de estos pacientes habían sido tratados con cateterismo de rescate, es decir, se les había administrado en primera instancia terapia trombolítica y al no cumplir con criterios de reperfusión del IAMCEST, se sometieron a intervención coronaria percutánea de rescate. En resumen, de 24 pacientes con IAMCEST, 15 recibieron tratamiento de acuerdo a lineamientos internacionales. Esto podría deberse a múltiples factores. En un estudio retrospectivo realizado en Escocia en el 2015³⁷, se observó que los pacientes que vivían en comunidades remotas y que presentaban IAMCEST eran sometidos a cateterismo cardíaco en 41%, mientras que los que vivían en el centro del país y que presentaron IAMCEST, se sometieron a intervención coronaria percutánea en 65%, es decir, 24% más que los pacientes que vivían fuera del centro del país, con resultados estadísticamente significativos. Por otro lado, en una revisión de casos clínicos³⁸, se concluyó que los errores más comunes en el diagnóstico de dolor torácico agudo es el no reconocimiento del mismo por el personal médico. Por lo tanto, entre los factores que pudieron haber contribuido a que no todos los pacientes recibieran el tratamiento indicado, podrían incluirse el no reconocimiento oportuno del síndrome coronario agudo, así como las barreras geográficas.

Continuando con la historia cardiovascular, ha reportado que la principal causa de insuficiencia cardíaca en México es la cardiopatía isquémica seguida por la cardiopatía hipertensiva⁶. En este estudio se reitera a la cardiopatía isquémica como principal causa de insuficiencia cardíaca, ya que, si bien la hipertensión arterial se encuentra en 71% de la muestra estudiada, no todos los pacientes hipertensos desarrollan cardiopatía hipertensiva. Asimismo, se reitera a la cardiopatía chagásica como una etiología muy poco frecuente³⁹ de insuficiencia cardíaca ya que de 100 pacientes estudiados, 1 de ellos tenía dicho diagnóstico.

En cuanto a otras comorbilidades presentes en los pacientes estudiados, la principal comorbilidad fue la enfermedad renal crónica en 14%, 2% más que la prevalencia en el 2018 a nivel nacional⁵. Esto podría deberse a que, con el paso de los años y el incremento de la esperanza de vida, ha habido aumento en el número de pacientes con diabetes e hipertensión arterial, las 2 causas más frecuentes de enfermedad renal crónica.

Respecto al resto de comorbilidades, se reporta a la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presente en 2%, en contraste con los datos publicados en 2020⁹ en donde las enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar fueron causantes del 7.8% de muertes por enfermedades del corazón. La baja prevalencia de EPOC en la muestra estudiada podría ser secundaria a la baja detección de la enfermedad por falta de estudios que confirmen el diagnóstico como la espirometría.

En cuestión de tratamiento propio de la insuficiencia cardíaca, de acuerdo con la guía de tratamiento de insuficiencia cardíaca de la American Heart Association¹ y la Sociedad Europea de Cardiología⁴³, en todo paciente con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida está indicado el uso de la combinación de los siguientes 4 medicamentos con el fin de reducir hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular^{1,42}: un betabloqueador, un antagonista del receptor de mineralocorticoide como Espironolactona, un iSGLT2¹⁵⁻²² y un ARNI/ARA2 (Sacubitrilo/Valsartan); sin embargo, de 100 pacientes, 76% estaba tomando beta-bloqueador, 50% antagonista de receptor de mineralocorticoide y 57% tomaba ARA2 independientemente de si la presentación incluyó o no Sacubitrilo. Es decir, no todos los pacientes estaban en tratamiento con los 4 medicamentos antes mencionados. Esto podría ser debido a que cada medicamento tiene sus propias contraindicaciones, como lo es la bradicardia, bloqueo auriculoventricular, síndrome del QT largo, hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud para el uso de beta-bloqueadores⁴⁰; la hiperkalemia de más de 5 mEq/L o la tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min para uso de antagonistas de receptor de mineralocorticoides⁴¹; angioedema por IECA o ARA2; hipotensión,

hiperkalemia o insuficiencia hepática Child-Pugh C para el uso de Sacubitrilo/Valsartan⁴².

En 2018 Greene et al. publicaron un estudio que incluyó a 3,518 pacientes con IC FEVIR, cuyo objetivo fue estudiar los factores asociados al uso y dosis de los medicamentos indicados para el tratamiento de la IC FEVIR en la práctica actual. En dicho estudio se observó que menos del 30% de los pacientes utilizaban a dosis plenas los 4 medicamentos; además se observó que los IECA/ARA2, ARNI, Beta-bloqueadores y ARM se utilizaban a dosis de menos del 50% de la dosis meta en 60, 56, 45 y 1.8% respectivamente. Mientras que los pacientes quienes utilizaban el 100% de las dosis metas establecidas por lineamiento internaciones fueron de 17.5, 14, 27.5 y 76.6% respectivamente. Es decir, el medicamento que más se utilizaba a dosis plenas fueron los ARM y los que menos se utilizaban a dosis plenas eran los ARNI. Los principales factores por los que los pacientes no utilizaban los beta-bloqueadores fue la edad avanzada, asma o EPOC y fibrilación auricular. Entre los factores que se asociaron al no uso de los IECA o ARA2 fueron el sexo femenino, la enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y clase funcional NYHA III/IV. Entre los factores asociados al no uso de ARNI fueron la edad avanzada, la etnia hispana, la enfermedad renal crónica y la FEVI conservada. Los factores para no utilizar ARM fueron etnia hispana y enfermedad renal crónica.⁴³

Si bien el objetivo de este estudio no fue averiguar el motivo por el que no todos los pacientes estaban recibiendo el tratamiento con los 4 medicamentos mencionados, durante la revisión de los expedientes clínicos electrónicos, se observó que las principales causas de no indicar alguno de estos medicamentos fueron la bradicardia y la hiperkalemia.

En cuanto a los síntomas de insuficiencia cardíaca, de acuerdo con los resultados, el síntoma que se presentó fue la disnea en 68% de la población estudiada, lo cual, concuerda con lo descrito por la Sociedad Europea de Cardiología⁴⁴ acerca de los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, en donde se enumera a la disnea, edema periférico y tos paroxística nocturna como los síntomas típicos. Mismos que se presentaron en 68%, 15% y 2% respectivamente en la población estudiada. Por

otro lado, en cuanto a los signos más específicos, se menciona al tercer ruido y la cardiomegalia; los cuales se presentaron en 1% y 20% respectivamente en la población estudiada, si bien no se presentó en gran proporción, es importante reconocer la especificidad del tercer ruido de hasta 99%, así como recordar que ambos signos forman parte de los criterios de Framingham mayores para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca^{2,10,46}.

En relación a los valores de la FEVI, la FEVI inicial con menor porcentaje fue de 11%, la cual correspondió a un paciente de 55 años. La menor FEVI de seguimiento fue de 10% y correspondió a un paciente de 65 años cuya FEVI inicial fue del 25%. La mayor FEVI de seguimiento fue del 70% y correspondió a un paciente de 80 años de edad cuya FEVI inicial fue del 40%. En promedio la FEVI inicial fue de 34% y la de seguimiento fue de 37.1%, es decir, en promedio hubo un aumento estadísticamente significativo del 3% ($p < 0.05$). Por otro lado, 26% de los pacientes no presentaron cambios en la FEVI y 22% presentó empeoramiento. Finalmente, se reportó que la suma de FEVI mejorada y la FEVI que se mantiene sin cambios se presentó en mayor porcentaje respecto a la FEVI que empeora con resultados estadísticamente significativos. Es importante mencionar esto último debido a que se ha reportado que la transición en la FEVI es común a lo largo del tiempo, además, está descrito que el pronóstico es peor cuando la FEVI disminuye en comparación con aquellos que se mantienen estables o que aumentan⁴⁴; por lo tanto, es probable que los pacientes que presentaron disminución de la FEVI, tengan eventualmente peor pronóstico.

Por otro lado, si bien en 2022 ya se había concluido que tras 12 semanas de uso de Empagliflozina en pacientes con IC FEVIR no hubo mejoría de la FEVI⁴⁶, en 2023 Fu et al.³⁰ Reportaron un aumento del 2.5% en la FEVI de pacientes con IC FEVIR a los que se administró Dapagliflozina por 1 año; estos resultados concuerdan con los obtenidos en esta investigación. Asimismo, en el mismo año, Domingo, A. et al. publicaron un estudio multicéntrico, de un sólo brazo, abierto, prospectivo e internacional con el objetivo de evaluar el efecto de Dapagliflozina en los parámetros de remodelado cardiaco tras 6 meses. En dicho estudio se observó mejoría

estadísticamente significativa de todos los parámetros relacionados a la geometría del ventrículo izquierdo⁴⁷. Por lo tanto, aunque sean discretos, parece ser que el uso de iSGLT2 podría favorecer cambios positivos en la función ventricular izquierda.

Si bien los estudios mencionados se enfocaron en la evolución de la FEVI con uso de iSGLT2, cabe mencionar que al menos en la muestra obtenida el cambio en la FEVI podría deberse a varios factores como el uso de los otros medicamentos indicados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de FEVI reducida además de los iSGLT2 como el uso de beta-bloqueadores, los ARNi y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Otro factor importante es que algunos de los pacientes de la muestra recibieron atención por parte de clínica de insuficiencia cardiaca en hospitales de tercer nivel. Y finalmente es importante no olvidar el concepto de insuficiencia cardiaca de FEVI mejorada (FEVI previa ≤ 40 % y en la medición de seguimiento de FEVI >40 %)¹ que, en el caso de la muestra estudiada, ocurrió en un 31%.

CONCLUSIONES

- En 100 pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”, la mayoría fue del sexo masculino, la edad promedio fue de 64.3 años y los principales factores de riesgo cardiovascular son sedentarismo, hipertensión arterial y diabetes.
- La cardiopatía isquémica corresponde al principal componente de la historia cardiovascular de los pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”.
- La principal comorbilidad es la enfermedad renal crónica.
- En promedio se reportó un incremento del 3% entre la FEVI inicial y la de seguimiento tras el inicio de Dapagliflozina.
- Más del 50% de los pacientes presentó mejoría de la FEVI tras el inicio del iSGLT2.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2022												2023												2024	
	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b	M a r		
Selección de tema de investigación	R																									
Elaboración de plan de trabajo		R																								
Recopilación de bibliografía			R	R	R	R	R	R	R	R	R	R														
Estructuración del protocolo												R	R													
Revisión de protocolo por Investigador												R	R													
Presentación ante el CLIES y CLEI																			R							
Autorización por CLIES y CLEI																					R					
Recolección de datos																					R					
Análisis de resultados																						R				
Redacción de resultados																						R				
Revisión y corrección																						R				
Difusión de resultados																						R				
Impresión de tesis																										

P= PROGRAMADO, R=REALIZADO

Formato de captura de datos

Edad: _____ Sexo: _____

¿Cuándo se diagnosticó la insuficiencia cardíaca?	
---	--

Factores de riesgo cardiovascular		¿Desde cuando?
Edad >65	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Tabaquismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Sedentarismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Hipertensión arterial	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Dislipidemia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Diabetes	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Obesidad	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Otros antecedentes personales patológicos		¿Desde cuando?
Nefropatía	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
EPOC	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
SAOS	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
TEP/TVP	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Enf. tiroideas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Otros:		

Cuadro clínico de insuf. cardíaca	
Disnea paroxística nocturna	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Edema agudo de pulmón	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Crepitantes	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Ingurgitación yugular	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Ritmo de galope	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cardiomegalia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Disnea de esfuerzo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Ortopnea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Edema	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Derrame pleural	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

FEVI inicial:		FEVI control:	
---------------	--	---------------	--

Historia cardiovascular		¿Cuándo?
Angina de pecho	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
IAMCEST	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
IAMSEST	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Cateterismos?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Trombólisis?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Cirugía cardíaca	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Valvulopatías	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Pericarditis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Arritmias	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Otros:		

		Fármacos	¿Cuál?
Antihipertensivos	BB	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	IECAS	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	ARA2	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	ARM	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Diuréticos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Calcioantagonista	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Fármacos vs diabetes	Estatinas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Biguanidas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Sulfonilureas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Tiazolidinedionas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Inhib. α -glucosilasa	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Agonista GLP1	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Inhib. DPP4	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Digital	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Otros antiarrítmicos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Nitratos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Ivabradina	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
ACO	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Warfarina	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Otros:			

Carta de no inconveniente



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA ESTATAL EN GUERRERO
Hospital General Regional No.1 "Vicente Guerrero"
Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Acapulco, Guerrero a 30 de Noviembre de 2023.

ASUNTO: Carta de No Inconveniente

Dr. Cesar Gonzalez Bonilla
Presidente del Comité Nacional de Investigación Científica
PRESENTE

Por este medio me permito manifestar que no existe Inconveniente que en este hospital se realice la ejecución del estudio de investigación que lleva título:

EFFECTO DE LOS ISGLT2 EN LA FEVI DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DE FEVI REDUCIDA EN POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1 "VICENTE GUERRERO"

El protocolo está dirigido por la Dra. Claudia Elena Rodriguez Rodriguez investigador responsable adscrito al Hospital General Regional No.1 "Vicente Guerrero", y el asesor de tesis Dr. Baltazar Joanico Morales

Se le autoriza la revisión de expediente una vez que el protocolo presente dictamen de autorizado por el comité de Investigación y que está basado en los principios éticos vigentes.

Así mismo el equipo de Investigación se compromete a respetar la confidencialidad y privacidad de los datos, comprometiéndose a solo recolectar los datos necesarios para la investigación, sin recolectar información personal, identificando a cada paciente con un número de folio e iniciales. Los investigadores además han adquirido el compromiso además a jamás revelar la identidad de los participantes en ninguna publicación que surja en el presente protocolo.

Atentamente
"Seguridad y Solidaridad Social"

Dr. Salomón Garcia Andraca
Director del Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero"

Av. Ruiz Cortines s/n, Col. Mira Progreso, Acapulco de Juárez, Guerrero, C. P. 39610
Tel. (744) 445 53 54 al 69 Ext. 51315, Directo (744) 445 53 40 www.imss.gob.mx





GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL GUERRERO
Órgano de operación Administrativa desconcentrada
estatal en Guerrero

Acapulco de Juárez, Gro., 01 de diciembre de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de ética e investigación de HGR No. 1 “Vicente Guerrero” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Efecto de los iSGLT2 en la FEVI de pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional No. 1 “Vicente Guerrero”, es una propuesta de investigación sin riesgo, que implica la recolección de los siguientes datos en expediente electrónico:

1. Sexo (femenino/masculino)
2. Edad en años
3. Comorbilidades y tratamiento de las mismas (Hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, obesidad, EVC isquémico)
4. Estadio funcional (NYHA)
5. Historia cardiovascular (Infarto agudo del miocardio, enfermedad coronaria, valvulopatías, arritmias, fibrilación auricular, fiebre reumática, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, hipertensión, historia de cirugía cardiaca, historia de cardiopatías congénitas)
6. Factores de riesgo cardiovascular (Colesterol LDL elevado, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, sedentarismo, obesidad)
7. Fármaco iSGLT2 usado y dosis
8. FEVI

Av. Ruíz Cortines s/n, Col. Alta Progreso, Acapulco de Juárez, Guerrero, C. P. 39610

Tel. (744) 445 53 54 al 69 Ext. 51315, Directo (744) 445 53 40 www.imss.gob.mx



Ricardo
2022 Flores
Año de
Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION ESTATAL GUERRERO

Órgano de operación Administrativa
desconcentrada estatal en Guerrero

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar sólo la información que se necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Efecto de los iSGLT2 en la FEVI de pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en población del Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero".

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigente y aplicable.

ATENTAMENTE

Dra. Claudia Elena Rodríguez Rodríguez
Médico residente del tercer año en medicina interna

ATENTAMENTE

Dr. Joanico Morales Baltazar
Directo de tesis

Av. Ruíz Cortines s/n, Col. Alta Progreso, Acapulco de Juárez, Guerrero, C. P. 39610

Tel. (744) 445 53 54 al 69 Ext. 51315, Directo (744) 445 53 40 www.imss.gob.mx



BIBLIOGRAFÍA:

1. Heidenreich et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guideline. *Circulation*. 2022; 145:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
2. O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham heart study. *Revista Española de Cardiología (English Ed.)*, 61(3), 299–310. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(08\)60118-8](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(08)60118-8)
3. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172. Epub 2021 May 13. PMID: 33983838.
4. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 24/22 24 DE ENERO DE 2022 PÁGINA 1/40 [Internet]. Org.mx. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
5. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
6. E. Chuquiure-Valenzuela, et al.: Clinimetric analysis of heart failure. *Arch Cardiol Mex*. 2019;89
7. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, junio 2021 [Internet]. Gob.mx. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/665694/PanoEpi_ENT_Junio_2021.pdf
8. Rosas-Peralta, M. Arizmendi-Uribe, E. Borrayo-Sánchez, G. ¿De qué fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. La carga global de los padecimientos cardiovasculares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(1):98-103
9. Pérez López G, González Albarrán O, Cano Megías M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología [Internet]*. 2010 [citado el 24 de abril de 2022];30(6):618–25. Disponible en:

<https://www.revistanefrologia.com/es-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-articulo-X0211699510050989>

10. Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>
11. Pastore, M.C., Mandoli, G.E., Aboumarie, H.S. et al. (2020). Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview. *Heart Fail Rev* 25, 937–948. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09865-3>
12. Tanai, E. Frantz, S. (2016). Pathophysiology of Heart Failure. American Physiological Society. Volume 6, January 2016.
13. Classes and stages of heart failure. (n.d.). [Www.heart.org](http://www.heart.org). Recuperado el 15 de octubre del 2023, de: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
14. Gibbs HR. History of Cardiovascular Disease. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK246/>
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(7):644–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
16. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(22):2117–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1504720>

18. McMurray, J. et al. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
19. Wiviott, S. D. et al. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
20. Packer, M., et al. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
21. Anker, S. D., et al. (2021). Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 385(16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
22. Garnica-Cuéllar, J. C., Lavalle-González, F. J., Magaña-Serrano, J. A., Almeda-Valdés, P., Cetina-Canto, J. A., Chávez-Iñiguez, J. S., Garza-García, C. A., González-Chávez, A., González-Gálvez G, G., Medina-Chávez, J. H., Pimentel-Morales, G., & Sánchez-Pedraza, V. (2023). Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta medica de Mexico*, 158(71). <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000596>
23. Roque Palacios, C. Función ventricular izquierda en pacientes con IAMCEST tratado con Dapagliflozina. Centro México Nacional 20 de noviembre, Ciudad de México: 2021. 1-24 p.
24. México ve mejoras en insuficiencia cardíaca con dieta y ejercicio. (n.d.). Escardio.org. Recuperado el 15 de octubre del 2023 de: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Multilingual/mexico-ve-mejoras-en-insuficiencia-cardiaca-con-dieta-y-ejercicio>
25. Barba, É. J. R. (2023, May 24). Insuficiencia cardíaca: un problema subestimado en México y la urgencia de su detección oportuna. *El Economista*. <https://www.economista.com.mx/opinion/Insuficiencia-cardiaca-un-problema-subestimado-en-Mexico-y-la-urgencia-de-su-deteccion-oportuna-20230523-0039.html>

26. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am.* 2012 Jan;96(1):87-91. doi: 10.1016/j.mcna.2011.11.003. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22391253; PMCID: PMC3297980.
27. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, Karia K, Panguluri SK. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019 Apr 27;6(2):19. doi: 10.3390/jcdd6020019. PMID: 31035613; PMCID: PMC6616540.
28. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use FARXIGA safely and effectively. See full prescribing information for FARXIGA. FARXIGA® (dapagliflozin) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2014. (n.d.). [Fda.gov. Recuperado el 15 de octubre del 2023, de:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s015lbl.pdf)
29. Massar, O. Empagliflozin and LV Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fr action. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):836-840. doi:10.1001/jamacardio.2020.6827
30. Fu, Q. et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF. *BMC Cardiovascular Disorders.*(2023) 23:544. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03591-3>
31. Ley General de Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 2022. Recuperado el 15 de octubre del 2023 de: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=695045&fecha=30/06/2003
32. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (n.d.). [Wma.net. Recuperado el 15 de octubre del 2023 de: https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/](https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/)
33. Ocampo, J. (n.d.). El Código de Nuremberg: A 50 años de su promulgación. [Unam.Mx. Recuperado el 15 de octubre del 2023 de: http://www.facmed.unam.mx/gaceta/gaceta/nov2597/codigo.html](http://www.facmed.unam.mx/gaceta/gaceta/nov2597/codigo.html)

34. Morales, O. B. (n.d.). Comité de ética en investigación. Sitio Web del Comité de ética en investigación. Recuperado el 15 de octubre del 2023 de: https://www.incmnsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/informe_belmont.html
35. Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., Claeys, M. J., Dan, G.-A., Dweck, M. R., Galbraith, M., Gilard, M., Hinterbuchner, L., Jankowska, E. A., Jüni, P., Kimura, T., Kunadian, V., Leosdottir, M., Lorusso, R., Pedretti, R. F. E., ... ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
36. Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., Banning, A. P., Budaj, A., Buechel, R. R., Chiariello, G. A., Chieffo, A., Christodorescu, R. M., Deaton, C., Doenst, T., Jones, H. W., Kunadian, V., Mehilli, J., Milojevic, M., Piek, J. J., ... ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 45(36), 3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
37. Kamona, A. et al. Comparing ST-segment elevation myocardial infarction care between patients residing in central and remote locations: a retrospective case series. *Rural and Remote Health* 2018; 18: 4618. <https://doi.org/10.22605/RRH4618>
38. Bruno, R. et al. The interdisciplinary management of acute chest pain. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 768–80. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0768
39. Marin-Neto, J. A., & Rassi, A., Jr. (2009). Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento. *Revista española de cardiología*, 62(11), 1211–1216. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(09\)73071-4](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(09)73071-4)
40. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>

41. Patibandla S, Heaton J, Kyaw H. Spironolactone. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554421/>
42. Nicolas D, Kerndt CC, Patel P, et al. Sacubitril-Valsartan. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>
43. Greene, S. et al. (2018). Medical therapy for Heart Failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(4), 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
44. McDonagh, T. A., et al. (2021). Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(48), 4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
45. Mahmood SS, Wang TJ. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):77-82. doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.006. PMID: 23998000; PMCID: PMC3756692.
46. Jensen, J., et al. (2022). The effect of empagliflozin on contractile reserve in heart failure: Prespecified sub-study of a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *American Heart Journal*, 250, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.04.008>
47. Pascual-Figal, D. et al. DAPA-MODA Study Investigators. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: The DAPA-MODA study. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug;25(8):1352-1360. doi: 10.1002/ejhf.2884. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37211950.