



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TESIS:**

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN TEMPRANA DE EVOLOCUMAB  
CONTRA TRATAMIENTO ESTÁNDAR SOBRE LAS  
CONCENTRACIONES DE PROTEÍNA C REACTIVA EN  
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO  
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL  
SEGMENTO ST CON REPERFUSIÓN EXITOSA.**

**PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**

**CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. DIANA MARÍA MARTÍNEZ CUEVAS**

**TUTORES:**

**DR. MARCO ANTONIO RAMOS GARCÍA**

**DR. LUIS ANTONIO MORENO RUÍZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, por darme el regalo más grande de la vida, el de ser médico, el de poder ayudar y servir a los demás.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por estar en cada paso y por cada sacrificio para que yo pudiera lograr mi sueño.

A mis hermanas, por ser mis compañeras de vida, mi motivación más grande es ser su ejemplo.

A mi querida familia y amigos, que siempre me acompañan y desean lo mejor, desde donde estén.

Especialmente esta tesis la dedico a quienes fundaron las bases de lo que soy hoy, y aunque sus pasos se nos adelantaron en el camino, desde el cielo me guían y sus enseñanzas me acompañan a donde voy, a mis queridos abuelos Carito y Carlitos.

A mis pacientes, que me han permitido servirles con alegría y aprender de ellos.

A mis maestros y asesores de tesis, que no se han cansado de motivarme, y me han enseñado el arte de la cardiología.

Finalmente le agradezco a la niña soñadora que fui, y que hoy como mujer se está convirtiendo en lo que siempre soñó, ser cardióloga del mejor del Hospital de México.

---

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN TEMPRANA DE EVOLOCUMAB CONTRA TRATAMIENTO ESTÁNDAR SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST CON REPERFUSIÓN EXITOSA.**

---

**DR. GUILLERMO SATURNO CHIU**

Director de la UMAE Hospital de Cardiología

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. ENRIQUE DÍAZ Y DÍAZ**

Director Médico UMAE Hospital de Cardiología

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ**

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DRA. KARINA LUPERCIO MORA**

Jefa de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. MARCO ANTONIO RAMOS GARCIA**

Tutor de tesis

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XX



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación e Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Aprobado**

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

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

FECHA **Viernes, 07 de junio de 2024**

**Doctor (a) MARCO ANTONIO RAMOS GARCIA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE LA APLICACIÓN TEMPRANA DE EVOLOCUMAB CONTRA TRATAMIENTO ESTÁNDAR SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA 6 Y PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST CON REPERFUSIÓN EXITOSA**, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3604-034

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,

**Doctor (a) Guillermo Saturno Chiu**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604

Imprimir



## INDICE

1. RESUMEN.....	8
2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES.....	10
3. MARCO TEÓRICO .....	12
3.1 Introducción.....	12
3.2 Antecedentes generales .....	14
3.2.1 Disfunción endotelial.....	14
3.2.2 Eje inflamación-inmunidad y aterotrombosis.....	16
3.2.3 Múltiples biomarcadores como estrategia .....	16
3.3 Antecedentes específicos .....	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	23
6. JUSTIFICACIÓN .....	23
7. HIPÓTESIS .....	24
8. OBJETIVOS.....	24
8.1 Objetivo general.....	24
8.2 Objetivos específicos .....	24
9. MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
9.1 Lugar de realización.....	25
9.2. Diseño del estudio.....	25
9.3 Universo de trabajo.....	26
9.3.1 Población diana .....	26
9.3.2 Población accesible.....	26
9.3.3 Ubicación temporo-espacial del estudio .....	26
9.3.4 Tipo de muestreo.....	26
10. ESTIMACIÓN DE LA MUESTRA.....	27
11. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	28
11.1 Criterios de inclusión .....	28
11.2 Criterios de no inclusión .....	28

11.3 Criterios de exclusión .....	29
<b>12. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO .....</b>	<b>30</b>
12.1 Variables independientes .....	30
12.2 Variables dependientes .....	31
12.3 Variables descriptoras .....	31
12.4 Variables confusoras .....	34
<b>13. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>35</b>
<b>14. BIOSEGURIDAD.....</b>	<b>36</b>
<b>15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>36</b>
<b>16. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>36</b>
<b>17. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>38</b>
<b>18. RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>19. DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>20. LIMITACIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>21. CONCLUSIONES.....</b>	<b>44</b>
<b>22. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>45</b>
<b>23. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>46</b>
<b>24. ANEXOS.....</b>	<b>50</b>
24.1 Hoja de consentimiento informado .....	50
24.2 Hoja de recolección de datos.....	53
24.3 Carta de confidencialidad .....	54

## 1. RESUMEN

**Antecedentes.** La administración temprana de inhibidores de PCSK9 combinada con terapias antiateroscleróticas convencionales en pacientes con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del segmento ST (SCACEST) puede reducir la respuesta inflamatoria circulatoria después de un infarto de miocardio y mejorar la función endotelial vascular, los trastornos microcirculatorios y la remodelación ventricular. Por lo tanto, la identificación temprana de la inflamación y la intervención con inhibidores de PCSK9 pueden aumentar los beneficios clínicos después de la intervención coronaria percutánea (PCI). **Objetivo general.** Comparar la concentración de PCR entre aquellos pacientes con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST y reperfusión exitosa a los que se realizó aplicación temprana del inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) asociado a estatina contra tratamiento hipolipemiante estándar. **Material y método.** Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo, longitudinal, con una cohorte de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: tener diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST con reperfusión exitosa, aplicación de Evolocumab dentro de las primeras 72 horas del infarto o terapia hipolipemiante estándar con nivel de LDL >100 mg/dl para ambos casos, edades entre 18-80 años, no contar con antecedentes de uso previo de inhibidores de PCSK9, con el deseo de participar abiertamente en el estudio. No se incluirán aquellos con diagnóstico de Insuficiencia cardiopulmonar, hepática o renal grave, que hayan presentado complicaciones mecánicas del infarto, con evidencia de contraindicación o intolerancia a los medicamentos utilizados en este estudio, diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar, presencia de infección o trauma dentro de las 2 semanas anteriores a la hospitalización, padecimientos oncológicos o reumatológicos activos. Se excluyeron pacientes que no acudieron a la segunda toma de muestras y quienes hayan recibido Evolocumab más allá de las 72 horas del infarto. Previa firma de consentimiento informado, se tomaron dos muestras mediante punción venosa de 10 ml de sangre, los cuales se separaron en dos tubos Vacutainer tapa roja y fueron

llevados mediante red de frío al laboratorio de Cardiología para la medición de PCR. Posterior a la obtención de dichas mediciones se procedió a realizar el análisis estadístico. Para conocer las características generales de la población se utilizó estadística descriptiva. El análisis univariado de las variables cualitativas se expresó como frecuencias y porcentajes. De las variables cuantitativas se realizó una prueba de normalidad y al ser de distribución no paramétrica se reportó mediana con valor mínimo y máximo. Las diferencias en las características de la población entre ambos grupos se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para las variables continuas. Se usó la prueba de Rangos de Wilcoxon para relacionar las variables cuantitativas entre grupos antes y después de tratamiento. **Recursos e infraestructura.** El Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, donde se da manejo durante las primeras 72 horas a los pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Para la realización de este estudio además se contó con el apoyo de laboratorio clínico del Hospital de Cardiología para la medición de la concentración de PCR. **Experiencia del grupo.** Todos los participantes que coordinan dicho estudio son cardiólogos titulados y en formación, con amplia experiencia en el manejo de pacientes con Síndrome Coronario en el momento agudo y en su seguimiento. **Tiempo a desarrollarse.** Se realizó en un periodo de 2 meses a partir de la aprobación de este protocolo.

## 2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

### INVESTIGADOR RESPONSABLE

#### **Dr. Marco Antonio Ramos García**

Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares  
UMAЕ Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Tel. 5585309707  
Correo: [drmarcoramosg@yahoo.com.mx](mailto:drmarcoramosg@yahoo.com.mx)

### INVESTIGADORES ASOCIADOS

#### **Dra. Diana María Martínez Cuevas**

Médico Residente de Tercer Año de Cardiología Clínica  
UMAЕ Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Tel. 7761205952  
Correo: [dianammcs@outlook.com](mailto:dianammcs@outlook.com)

#### **Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz**

Especialista en Cardiología y ecocardiografía clínica de adultos  
UMAЕ Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Tel. 5627276900 Ext. 22164  
Correo: [luis.morenoru@imss.gob.mx](mailto:luis.morenoru@imss.gob.mx)

#### **Dr. Luis Chávez Sánchez**

Unidad de Investigación Médica en Inmunología,  
UMAЕ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Tel. [5556276900](tel:5556276900) ext. 22154  
Correo: [luis\\_chz@hotmail.com](mailto:luis_chz@hotmail.com)

#### **Dra. Wendy Guadalupe Vázquez González**

División laboratorios especializados  
UMAЕ Centro Médico Nacional la Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Tel: [5557245900](tel:5557245900) ext. 24314  
Correo: [wendisya@live.com.mx](mailto:wendisya@live.com.mx)

**Dr. Javier Fernando Antezana Castro**

Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios  
UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Tel. 55276900 Ext 22100  
Correo: javierantezana@yahoo.com

**Dr. Aníbal Eduardo Cruz Montalvo**

Jefe de la Consulta Externa  
UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Tel: 5542944099  
**Correo:** anibal\_ecm@yahoo.com

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 Introducción**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa más común de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, gran parte de esta carga soportada por los países de ingresos bajos y medianos. El síndrome coronario agudo (SCA) suele ser la primera manifestación clínica de la ECV. En 2019, se estima que hubo 5,8 millones de nuevos casos de cardiopatía isquémica en los 57 países miembros de la ESC. Las enfermedades cardiovasculares representan poco menos de 2,2 millones de muertes en mujeres y poco más de 1,9 millones de muertes en hombres en el año más reciente con datos disponibles. La cardiopatía isquémica es la causa más común de muerte por ECV y representa el 38% de todas las muertes por ECV en mujeres y el 44% en hombres <sup>1</sup>.

Los síndromes coronarios agudos destacan como la expresión más frecuente de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, actualmente se prefiere su clasificación de acuerdo a las Directrices ESC 2023 para el tratamiento de síndromes coronarios agudos, desarrolladas por el grupo de trabajo sobre el tratamiento de síndromes coronarios agudos de la Sociedad Europea de Cardiología, de acuerdo a las características del electrocardiograma en el momento de la presentación para fines del tratamiento inicial. Después de esto, los pacientes pueden clasificarse aún más según la presencia o ausencia de elevación de troponina cardíaca (una vez que estos resultados estén disponibles). Estas características (cambios en el electrocardiograma y elevación de la troponina cardíaca) son importantes en la clasificación y el diagnóstico inicial de pacientes con SCA, ya que ayudan a estratificar el riesgo de los pacientes y guiar la estrategia de tratamiento inicial. Sin embargo, después de la fase de manejo agudo y estabilización, la mayoría de los aspectos de la estrategia de manejo posterior son comunes a todos los pacientes con SCA (independientemente del patrón de ECG inicial o la presencia/ausencia de elevación de troponina cardíaca en el momento de la presentación) y, por lo tanto, pueden considerarse bajo una vía común <sup>1</sup>.

De esta manera se encuentran dos grandes grupos: Síndromes isquémicos sin elevación del segmento ST (angina inestable e infarto de miocardio [IM] sin supradesnivel del segmento ST) y con elevación del segmento ST (IM con supradesnivel del segmento ST), basada en el hecho fisiopatológico de la rotura o erosión de la placa con trombo con una obstrucción parcial o total del vaso coronario.

En los últimos 20 años se ha visualizado un notable incremento en el conocimiento básico y clínico de la génesis, la progresión y las complicaciones de la enfermedad aterosclerótica, sustrato etiopatogénico de los SCA, para entender mejor dichos conceptos es necesario conocer a fondo la génesis del proceso aterotrombótico y los mecanismos que originan la erosión y ruptura de placa cuya presentación final es un síndrome coronario agudo.

## **3.2 Antecedentes generales**

La fisiopatología del proceso aterotrombótico desde el inicio de la formación de la placa ateromatosa en la primera infancia, su desarrollo hasta la edad adulta y su posible complicación provocada por rotura o erosión de la capa fibrosa, está basada en el eje inflamación-trombosis. Se inicia con la disfunción endotelial, y esta misma disfunción es la que posibilitará su modulación a vulnerable o estable, permitirá su progresión o provocará su regresión, y la protegerá de la rotura o la erosión o la desprotegerá facilitando el accidente isquémico agudo.

### **3.2.1 Disfunción endotelial.**

La disfunción endotelial es el fenómeno sistémico, reversible, considerado como el inicio del proceso aterosclerótico <sup>2</sup>. El endotelio junto a las moléculas que produce contribuye a la homeostasis y la hemostasia vascular mediante la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación, proliferación celular, y la modulación de la trombosis-fibrinólisis. La disfunción endotelial se caracteriza por una disminución en la biodisponibilidad de vasodilatadores antiaterogénicos, su molécula principal, el óxido nítrico (NO), lo que genera alteración del equilibrio homeostático a favor de los vasoconstrictores proaterogénicos y protrombóticos, como la angiotensina II (A-II). Dicho desequilibrio incrementa la permeabilidad endotelial para el paso de lípidos, facilita la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de células musculares lisas, la lisis de la matriz extracelular, la activación plaquetaria y la trombogénesis <sup>2</sup>.

La disfunción endotelial está involucrada en el reclutamiento de células inflamatorias, para lo cual el endotelio expresa moléculas de adhesión celular como selectinas (moléculas de adhesión vascular celular [V-CAM] e intercelular [I-CAM]), y sintetiza y libera citocinas inflamatorias y proteínas quimiotácticas que contribuyen a la migración y penetración de monocitos y linfocitos T en la pared arterial. Los

monocitos que se encuentran en el subendotelio se activan y transforman en macrófagos que retroalimentan la inflamación y producen quimiotactinas, que continúan reclutando nuevos monocitos. Mientras tanto, las células musculares lisas se modulan a secretoras y generan colágeno y proteoglicanos que construirán la capa fibrosa <sup>3</sup>.

Los factores de riesgo clásicos (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, etc.) y algunos de los llamados nuevos factores de riesgo (hiperhomocisteinemia, depresión, infecciones, etc.) provocan una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno que generan un estado de «estrés oxidativo» <sup>4</sup>. Este estado, directamente o a través de las proteínas calentadoras-60 (Heat Shock Protein-60), bloquea el inhibidor del factor nuclear kappa-beta ( $I-\kappa\beta$ ) permitiendo su replicación. El factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ ) es un factor de transcripción que regula varias decenas de genes involucrados en la inflamación que liberan diversas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las interleucinas (IL) IL-1, IL-6, moléculas de adhesión leucocitarias, quimiocinas y quimiotactinas. Estas citocinas generan inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintetasa constitutiva endotelial (ONS-III), reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>5</sup>. A su vez, muchas citocinas proinflamatorias inducen la replicación del NF- $\kappa\beta$  y, de esta manera, retroalimentan el circuito inflamatorio<sup>6</sup>. Por lo anterior, el estrés oxidativo se considera el disparador inicial que induce disfunción endotelial, siendo esta el mecanismo patogénico común que relaciona los efectos de los factores de riesgo sobre el endotelio.

### **3.2.2 Eje inflamación-inmunidad y aterotrombosis**

La aterogénesis inicia en áreas vasculares donde las células endoteliales comienzan a expresar moléculas de adhesión celular selectivas en su superficie que atraen diferentes clases de leucocitos <sup>2</sup>.

De manera inicial, los leucocitos ruedan sobre la superficie endotelial, para posteriormente adherirse y penetrar en la íntima, atraídos por proteínas quimiotácticas. Éste es el caso de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). Una vez adheridos y dentro de la íntima por acción de las VCAM-1 e ICAM-1, los leucocitos no sólo participan del proceso inflamatorio, sino que lo retroalimentan y perpetúan. Los macrófagos expresan receptores «carroñeros» (*scavenger receptors*) que fagocitan las lipoproteínas especialmente modificadas por la oxidación (LDL oxidadas), generando las células espumosas (*foam cells*) <sup>2</sup>.

Los marcadores séricos inflamatorios, como la PCR, la IL-6, la sustancia amiloide sérica A, la ICAM-1 soluble, y el CD40L, acompañan con frecuencia a las diversas manifestaciones de enfermedad coronaria. Se han realizado múltiples investigaciones, las cuales muestran que el incremento de sus concentraciones séricas se correlacionó con un pronóstico adverso, lo cual solo refleja la contribución de la inflamación como iniciadora de la inestabilidad de la placa aterosclerótica <sup>2</sup>.

### **3.2.3 Múltiples biomarcadores como estrategia**

Los síndromes coronarios agudos (SCA), se han descrito como entidades multicausales, entre dichas causas: rotura de placa con trombosis, obstrucción progresiva mecánica, inflamación, angina inestable secundaria y obstrucción dinámica. Los avances en la comprensión de la fisiopatología y las consecuencias de los SCA generan la necesidad del empleo de una estrategia de multibiomarcadores: marcadores de necrosis miocítica, inflamación, daño vascular,

aterosclerosis acelerada y estrés hemodinámico. Todos ellos implicados en la fisiopatología de los SCA, cuya adecuada interpretación en cada caso particular puede permitir orientar el tratamiento hacia el eje de mayor preponderancia. Ejemplo de lo anterior se observó en el subestudio GUSTO-IV, donde el BNP o su precursor NT-proBNP asociado a marcadores de daño vascular (aclaramiento de creatinina), de necrosis miocárdica (troponina T o I) o de inflamación (PCR, CD-40L) incrementan el riesgo de mortalidad hasta 25 veces.<sup>2</sup>

La PCR como reactante de fase aguda y marcador de inflamación ha sido evaluada en numerosos trabajos como los de Ridker et al, e incluso se ha realizado un metaanálisis con 19 trabajos científicos, efectuados tanto en varones como en mujeres, los cuales demuestran que la PCR predice eventos cardiovasculares mayores e incrementa 2-3 veces su prevalencia. El grupo de Ridker et al. ha encontrado un mayor valor predictivo con concentraciones mayores que las habituales de 3 mg/l. Los pacientes que superan registros de PCR de 10 y hasta 20 mg/l tienen un incremento de 4 a 5 veces e incluso un mayor valor predictivo en la puntuación de riesgo de Framingham, en la población de riesgo intermedio<sup>8</sup>.

Una vez que se conoce el proceso de aterotrombosis, se hacen evidentes las vías moleculares sobre las cuales los principales tratamientos encuentran su nicho de acción. Así pues, el tratamiento actual para los pacientes con síndrome coronario agudo se basa en el caso del síndrome coronario agudo con elevación del Segmento ST en la reperfusión temprana, donde la estrategia más efectiva es la angioplastia primaria. En cuanto a la terapia farmacológica los 3 pilares fundamentales se basan en la antiagregación plaquetaria, la terapia antitrombótica y la terapia hipolipemiantes<sup>9</sup>.

Dentro de estos medicamentos complementarios las estatinas han demostrado de forma inequívoca su beneficio clínico en prevención secundaria. De acuerdo con las directrices actuales sobre el manejo de la dislipidemia, el tratamiento para la misma debe basarse en una combinación de estilo de vida e intervenciones

farmacológicas. Varios ensayos han demostrado consistentemente que los niveles más bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) después de un SCA se asocian con tasas más bajas de eventos CV. El objetivo actual del tratamiento para la prevención secundaria es reducir el LDL-C a  $<1,4$  mmol/L ( $<55$  mg/dl) y lograr una reducción  $\geq 50\%$  del LDL-C desde el inicio. Para los pacientes que experimentan un segundo evento CV dentro de 2 años (no necesariamente del mismo tipo que el primer evento), un objetivo de LDL-C de  $<1,0$  mmol/L ( $<40$  mg/dl) parece conferir un beneficio adicional.

Después de un evento de SCA, el tratamiento hipolipemiente debe iniciarse lo antes posible. Se recomienda iniciar una estatina de alta intensidad (p. ej., atorvastatina o rosuvastatina) lo antes posible después del ingreso hospitalario, preferiblemente antes de la ICP planificada, y prescribir hasta la dosis más alta tolerada para alcanzar los objetivos de C-LDL. En IMPROVE-IT (Reducción mejorada de resultados: ensayo internacional de eficacia de Vytorin), el tratamiento con ezetimibe poco después del SCA (dentro de los 10 días) se añadió además del tratamiento previo con estatinas o se inició de forma concomitante en pacientes que no habían recibido estatinas (dos tercios de los pacientes) y en comparación con la monoterapia con estatinas. Se demostró que el tratamiento con ezetimibe era seguro y proporcionaba beneficios a largo plazo para los resultados CV. Como tal, si los pacientes reciben la dosis máxima tolerada de estatinas, o no han recibido tratamiento previo con estatinas, y tienen niveles de LDL-C que indican que es poco probable que se alcancen los objetivos con el tratamiento con estatinas solas, iniciar ezetimibe además de una estatina (o tratamiento combinado con estatina más ezetimibe) durante la hospitalización por SCA <sup>10</sup>.

En pacientes que no alcanzan su objetivo de C-LDL a pesar del tratamiento máximo tolerado con estatinas y ezetimibe, se recomienda el inicio del tratamiento con inhibidores de PCSK9.

### 3.3 Antecedentes específicos

El nuevo objetivo hipolipemiante PCSK9 es una serina proteasa sintetizada en el retículo endoplásmico y el noveno miembro identificado de la subfamilia K de quimotripsina proteasas. PCSK9 consta de 692 residuos de aminoácidos, desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de los lípidos a través del eje del receptor PCSK0-LDL (LDLR) y participa ampliamente en la patogénesis de las placas ateroscleróticas <sup>11</sup>. Al neutralizar directamente la PCSK9 sérica, los inhibidores de la PCSK9 regulan positivamente la densidad de LDLR, reducen los niveles de LDL-C, estabilizan las placas vulnerables, disminuyen las respuestas inflamatorias, mejoran la microcirculación y desencadenan otros efectos pleiotrópicos que mejoran el control de los lípidos y reducen el riesgo residual de eventos cardiovasculares adversos <sup>12</sup>.

En el 2023 se publicó un estudio realizado por Ji J. et al, de tipo retrospectivo realizado entre diciembre de 2019 y diciembre de 2021, con 120 pacientes con SCASEST ingresados en el Hospital Popular de la Universidad de Medicina Tradicional China de Henan para una ICP fueron aleatorizados mediante un sistema de aleatorización basado en la web en un grupo de control (60 casos) tratados con atorvastatina o una PCSK9 grupo inhibidor (60 casos) tratado con atorvastatina más Evolocumab. Después de 6 meses de tratamiento, se evaluaron las diferencias entre los grupos para las siguientes medidas: triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), lipoproteína (a) [Lp (a)], proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), índice de resistencia microcirculatoria (IMR ), clasificación de perfusión miocárdica de trombosis en infarto de miocardio (TMPG), eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y reacciones adversas, donde se encontró que los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL-C y lipoproteína A fueron significativamente más bajos en el grupo del inhibidor de PCSK9 que en el grupo de control después del tratamiento <sup>13</sup>, además de acuerdo con sus hallazgos la

combinación temprana de un inhibidor de PCSK9 con una estatina fue más efectiva para reducir los niveles de lípidos en pacientes con SCA que la estatina sola.

Los estudios han demostrado que PCSK9 desempeña un papel proinflamatorio en el desarrollo de la aterosclerosis al activar la vía de señalización del factor nuclear kappa B del receptor tipo Toll para aumentar la expresión de factores inflamatorios, ya que un desequilibrio entre las vías proinflamatorias y antiinflamatorias puede contribuir al inicio y desarrollo de la aterosclerosis <sup>14</sup>, que en última instancia contribuyen a la disfunción microvascular coronaria. En el mismo estudio de Ji J. et al, se encontró que los niveles de hs-CRP, TNF- $\alpha$  e IL-6 fueron significativamente más bajos en el grupo del inhibidor de PCSK9 que en el grupo de control después del tratamiento <sup>13</sup>. Los inhibidores de PCSK9 reducen la expresión de factores inflamatorios, mejoran el entorno inflamatorio y debilitan la respuesta a los estímulos proinflamatorios, incluida la disminución de la respuesta inflamatoria arterial, lo que inhibe la progresión de la aterosclerosis y mejora la capacidad antiaterosclerótica.

Existen dos ensayos clínicos que son piedras angulares para el uso de inhibidores PCSK9 en la actualidad. Estos son el estudio FOURIER que utilizó Evolocumab y el estudio ODYSSEY OUTCOMES que utilizó Alirocumab. Ambos estudios nos mostraron la eficacia del tratamiento en pacientes ya en tratamiento con estatinas de alta intensidad. Se demostró en ambos que en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en pacientes posterior a un SCA, hubo una reducción significativa de los niveles de LDL y de eventos cardiovasculares mayores<sup>15,16</sup>. Por tal razón, en las guías de tratamiento de la European Society of Cardiology, los inhibidores de la PCSK9 tienen una indicación I, nivel de evidencia A para el tratamiento como prevención secundaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular <sup>9</sup>. Además, en varios subanálisis del estudio FOURIER se observó que el uso de iPCSK9 reducía los eventos cardiovasculares, con mayor reducción de riesgo en pacientes con niveles basales altos de proteína C reactiva <sup>17</sup> y mayor reducción del riesgo también en pacientes con infarto del miocardio reciente (menor de 12 meses de duración) <sup>18</sup>. En otro subanálisis del estudio FOURIER, se distinguió

que Evolocumab disminuía significativamente el riesgo del primer infarto del miocardio en 27%, infarto aterotrombótico en 32% e infarto relacionado a ICP en 35%.

Los ensayos clínicos previos fueron evaluados en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable. No obstante, el estudio EVOPACS probó el beneficio y seguridad de utilizar Evolocumab en pacientes en el contexto agudo de un SCA. Se aplicó el tratamiento en pacientes con diagnóstico de IAMCEST <24 horas o IAMSEST <72 horas, con reducción importante de los niveles de LDL en los pacientes, con >95% de ellos llegando a la meta <70 mg/dl a las 8 semanas <sup>19</sup>. De igual manera, el estudio EVACS utilizó Evolocumab en pacientes con IAMSEST con <24 horas de presentación, reduciendo en el periodo post infarto temprano los niveles de LDL <70 mg/dl, persistiendo este beneficio a los 30 días al egreso hospitalario <sup>20</sup>.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Diversos estudios han demostrado que la inflamación desempeña un papel importante en la aparición y el desarrollo de la aterosclerosis. Chellan et al. descubrió que la ASCVD es una enfermedad inflamatoria de las arterias, en la que el mal funcionamiento inmunológico promueve la aterogénesis, y un metabolismo lipídico desordenado promueve la aterosclerosis y la respuesta inflamatoria, activando una serie de vías de señalización, esto asociado con otros factores de riesgo de aterosclerosis tradicionales <sup>21</sup>. El riesgo de colesterol residual, la presencia de inflamación persistente y disfunción microcirculatoria son causas importantes de MACE después de la revascularización en pacientes con SCA <sup>22</sup>. Por lo tanto, el inicio temprano de terapias hipolipemiantes y antiinflamatorias es particularmente importante para mejorar el pronóstico del paciente.

Incluso después de recibir la dosis máxima tolerada de estatinas, aproximadamente la mitad de los pacientes con SCA requirieron la adición de un inhibidor de PCSK9 para alcanzar el objetivo de C-LDL <sup>21</sup> es por esto que en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI se realiza la aplicación temprana de Evolocumab en aquellos pacientes cuya reducción del 50% de LDL queda con un valor por encima del considerado objetivo para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular en las guías internacionales. Se considera como aplicación temprana aquella que ocurre dentro de las primeras 72 horas del SCA.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En sujetos con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST con reperfusión exitosa:

¿Cuál es la diferencia en los niveles de PCR con la aplicación temprana de Evolocumab vs tratamiento estándar?

## **6. JUSTIFICACIÓN**

La administración temprana de inhibidores de PCSK9 combinada con terapias antiateroscleróticas convencionales en pacientes con SCACEST puede reducir la respuesta inflamatoria circulatoria después de un infarto de miocardio y mejorar la función endotelial vascular, los trastornos microcirculatorios y la remodelación ventricular. Por lo tanto, la identificación temprana de la inflamación y la intervención con inhibidores de PCSK9 pueden aumentar los beneficios clínicos después de la PCI.

Se considera necesario investigar el efecto de la estrategia de aplicación temprana de Evolocumab vs tratamiento estándar sobre los niveles de PCR en sujetos con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del ST con reperfusión exitosa, para que de esta manera pueda justificarse el uso de una terapia intensiva temprana en mayor número de pacientes.

La decisión de a que paciente se aplica Evolocumab y a quien se deja con tratamiento hipolipemiante estándar depende únicamente del médico tratante en Unidad Coronaria, siguiendo la estrategia planteada previamente. Los investigadores no deciden a quien aplican el fármaco.

## **7. HIPÓTESIS**

En sujetos con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST con reperfusión exitosa:

La aplicación temprana de Evolocumab se asocia con una diferencia de al menos 0.52 mg/L en cuanto a la concentración de PCR, se estima la diferencia a partir del artículo de Ji, J. et al, en donde se observaron dichas variables a los 6 meses.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1 Objetivo general**

En pacientes con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST y reperfusión exitosa:

Comparar la concentración de PCR entre aquellos a los que se realizó aplicación temprana del inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) asociado a estatina contra tratamiento hipolipemiante estándar.

### **8.2 Objetivos específicos**

- Medir las concentraciones de proteína C reactiva en las primeras 72 horas del SCACEST y al mes de la aplicación de Evolocumab en aquellos pacientes a quienes se aplicó Evolocumab más estatina, así como en los pacientes a los que solo se administró tratamiento estándar.
- Comparar los niveles de reducción de proteína C reactiva en pacientes a quienes se aplicó Evolocumab más estatina contra los pacientes a los que se administró tratamiento estándar.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1 Lugar de realización**

Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Áreas involucradas en el protocolo de atención: Unidad coronaria, laboratorio clínico y consulta externa de cardiología.

Dirección: Avenida Cuauhtémoc Número 330 Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Código Postal 06720, Ciudad de México.

### **9.2. Diseño del estudio**

- Tipo de intervención: Observacional, debido a que no se realizó intervención por parte del investigador.
- Tipo de análisis: Analítico, porque tuvo la finalidad de comparar la concentración PCR antes y después de la aplicación de Evolocumab.
- Temporalidad: Prospectivo, porque inició anterior a los hechos estudiados y los datos fueron recabados a medida que fueron sucediendo.
- Método de observación: Longitudinal, porque se realizó la comparación de la concentración de PCR antes y al mes de la aplicación de Evolocumab.
- Tipo de diseño: cohorte, formada por un grupo de pacientes que fue intervenido cuya variable de exposición fue la administración temprana de Evolocumab, el cual se comparó con un grupo no expuesto que recibió tratamiento estándar. Ambos grupos fueron seguidos en el tiempo posterior a la exposición al tratamiento.

### **9.3 Universo de trabajo**

#### **9.3.1 Población diana**

Sujetos con Síndrome Coronario Agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST con reperfusión exitosa.

#### **9.3.2 Población accesible**

Sujetos con SICACEST con reperfusión exitosa hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios a quienes se aplicó Evolocumab vs terapia hipolipemiente estándar.

#### **9.3.3 Ubicación temporo-espacial del estudio**

Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido de junio 2024 al mes de agosto 2024.

#### **9.3.4 Tipo de muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

## 10. ESTIMACIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó un ejercicio del estimado de muestra, tomando en cuenta la fórmula para poblaciones finitas comparando dos medias de variables cuantitativas, con la siguiente fórmula:

$$N = \frac{2 \cdot (Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot s^2}{d^2}$$

$s^2$  = varianza de la distribución de la variable cuantitativa que se supone que existe en el grupo de referencia.

$d^2$  = valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (variable cuantitativa).

Donde el valor de  $Z\alpha$  = 1.645 y  $Z\beta$  0.8. Con base en el estudio realizado por Jinrui J. et al, el valor de  $s^2$  es 2.09 y el valor de  $d^2$  es 2.67 para interleucina 6 y para PCR el valor de  $s^2$  es 0.34 y  $d^2$  es 0.52; despejando la formula se obtiene un valor un de 5 y 7 pacientes para cada grupo respectivamente, al sumarse se obtiene una muestra de 12 pacientes.

Realizando una corrección en función del porcentaje de no respuestas, pérdidas y abandonos durante el seguimiento, se aplica la siguiente formula esperando un 20% de perdidas:

$$Na = N[1/1 - R]$$

Donde  $N$  representa el número teórico de sujetos,  $Na$  el numero de sujetos ajustado; y  $R$  la proporción esperada de pérdidas, despejando la fórmula se obtiene un valor de 22 pacientes. A lo anterior se agregan 10 pacientes por cada variable confusora, quedando con una muestra estimada de 62 pacientes.

## **11. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se utilizaron los siguientes criterios para la selección de pacientes en este estudio.

### **11.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome coronario agudo tipo infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST con reperfusión exitosa.
- Pacientes a quienes se aplicó Evolocumab en las primeras 72 horas del infarto de acuerdo a la estrategia intensiva temprana aplicada en Unidad Coronaria.
- Pacientes con LDL >100 mg/dl quienes habían recibido terapia hipolipemiente estándar (atorvastatina o atorvastatina-ezetimibe) debido a que la reducción de LDL estimada con dicho tratamiento quedo dentro del valor considerado objetivo para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.
- Hombres y mujeres con edades entre 18-80 años
- No contar con antecedentes de uso de inhibidores de PCSK9
- Pacientes que desearon abiertamente participar en el estudio.

### **11.2 Criterios de no inclusión**

- Pacientes a los que se les diagnosticó Insuficiencia cardiopulmonar, hepática o renal grave.
- Pacientes que hubieran presentado complicaciones mecánicas del infarto.
- Con evidencia de contraindicación o intolerancia a los medicamentos utilizados en este estudio.
- Aquellos que cumplieron con los criterios clínicos de hipercolesterolemia familiar.
- Aquellos quienes presentaron alguna infección o trauma dentro de las 2 semanas anteriores a la hospitalización.

- Paciente con antecedente de padecimientos oncológicos o reumatológicos activos.

### **11.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes que no hayan acudido a toma de alguna de las mediciones posteriores a las iniciales.
- Pacientes que presentaron reacción alérgica o intolerancia al fármaco.
- Pacientes que hubieran cumplido con los criterios de inclusión iniciales sin embargo se haya aplicado la primera dosis de Evolocumab más allá de las 72 horas

## 12. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

### 12.1 Variables independientes

#### **Aplicación temprana de Evolocumab**

Definición conceptual: Se tomó como aplicación temprana de 140 mg de Evolocumab la aplicación realizada dentro de las primeras 72 hrs a los pacientes con SCA.

Definición operacional: Se tomó como aplicación temprana de 140 mg de Evolocumab a la aplicación realizada dentro de las primeras 72 hrs a los pacientes con SCA.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: Si/No

#### **Tratamiento estándar con monoterapia o terapia combinada de hipolipemiantes orales**

Definición conceptual: Se consideró tratamiento estándar a la administración oral de 80 mg de atorvastatina sola o combinada con 10 mg de Ezetimibe.

Definición operacional: Se consideró tratamiento estándar a la administración oral de 80 mg de atorvastatina sola o combinada con 10 mg de Ezetimibe.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: Si/No.

## 12.2 Variables dependientes

### Proteína C reactiva

Definición conceptual: Proteína sintetizada por los hepatocitos, elevada en varias condiciones inflamatorias. Inducida por la liberación de interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6).

Definición operacional: Concentración de PCR ultrasensible medida por método de refracción

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

## 12.3 Variables descriptoras

### Edad

Definición conceptual: Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia

Definición operacional: Años cumplidos al momento de la realización del estudio.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

Unidad de medición: Años.

### Sexo

Definición conceptual: Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres

Definición operacional: Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: Hombre/Mujer

## **Diabetes mellitus tipo 2**

Definición conceptual: Es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de esta, o a ambas.

Definición operacional: Se tomó como presente una cuantificación de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl, presencia de hemoglobina glucosilada >6.5%, o determinación de glucosa aleatoria >200mg/dl o la necesidad del consumo de fármacos para lograr un adecuado control metabólico que cumplió con los criterios diagnósticos para diabetes mellitus establecidos por los criterios diagnósticos establecidos en la American Diabetes Association (ADA), así como el antecedente descrito en nota de expediente clínico, o nota medica digital.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad de medición: Ausente/Presente

## **Hipertensión arterial sistémica**

Definición conceptual: Es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras >140/90 milímetros de mercurio (mmHg).

Definición operacional: Se definió como una tensión arterial mayor de 140/90 mmHg documentada en nota médica o que el sujeto se encuentre bajo tratamiento antihipertensivo consignado en nota de expediente clínico, o nota medica digital.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

Unidad de medición: Ausente/ Presente.

## **Dislipidemia**

Definición conceptual: Concentración elevada de colesterol y/o triglicéridos o una concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Definición operacional: Aquellos pacientes con concentración de colesterol total >200 mg/dl.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

Unidad de medición: Ausente/Presente.

## **Colesterol total**

Definición conceptual: Cantidad total de colesterol en la sangre. Incluye ambos tipos: El colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, por su sigla en inglés) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, por su sigla en inglés)

Definición operacional: Concentración sérica de colesterol medida por método de refracción y expresada en mg/dl

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

## **Colesterol LDL**

Definición conceptual: Lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), se encargan de transportar nuevo colesterol desde el hígado a todas las células del organismo.

Definición operacional: Concentración sérica de LDL medida de forma directa por método de refracción y expresada en mg/dl

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl.

## **12.4 Variables confusoras**

### **Localización del infarto**

Definición conceptual: Área del corazón infartada de acuerdo a localización de cambios electrocardiográficos detectados.

Definición operacional: Determinada por la elevación del segmento ST en al menos 2 derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST  $\geq 2,5$  mm en los varones menores de 40 años,  $\geq 2$  mm en los de 40 o más o  $\geq 1,5$  mm en las mujeres en las derivaciones V2 -V3 o  $\geq 1$  mm en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo [VI] o bloqueo de la rama izquierda [BRI]).

Escala de medición: Cualitativa nominal politómica

Unidad de medición: 1) Anterior, 2) Anterior extenso, 3) Anteroseptal, 4) Inferior, 5) Posterior, 6) Posteroinferior, 7) Lateral.

### **Tiempo de isquemia total**

Definición conceptual: Tiempo que transcurrió desde el inicio del dolor al momento de la reperusión exitosa

Definición operacional: Tiempo que transcurrió desde el inicio del dolor hasta la colocación de stent, quedando el vaso con flujo final TIMI 3, TMP 3.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Horas, minutos.

## **Vaso culpable**

Definición conceptual: Vaso identificado mediante la coronariografía como completamente ocluido por trombo o erosión de placa ateromatosa.

Definición operacional: Vaso identificado mediante la coronariografía como completamente ocluido por trombo.

Escala de medición: Cualitativa nominal politómica.

Unidad de medición: 1) Tronco coronario izquierdo, 2) Descendente anterior, 3) Coronaria derecha, 4) Circunfleja, 5) Ramas.

## **13. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se identificó a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al momento de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, formando dos grupos; uno con indicación para el inicio de terapia intensiva temprana y otro con terapia hipolipemiente estándar mediante su nivel de LDL, esto dentro de las primeras 24 horas de ingreso y antes de las 72 horas del infarto. La investigadora asociada se encargó de informar al paciente sobre el estudio, los beneficios e implicaciones del mismo, posteriormente recabó su consentimiento informado, debidamente requisitado.

De la misma forma la investigadora asociada tomó las muestras de sangre, de la manera que se describe a continuación: se tomó una muestra de sangre mediante punción venosa de 10 ml, siendo colocada en tubo Vacutainer tapa roja y llevada mediante red de frío tanto al laboratorio de Cardiología para la medición de PCR, La primera toma se realizó en las primeras 24 horas de ingreso al hospital, antes de la realización de ICP y antes de la aplicación de Evolocumab. La segunda toma se realizó al mes de aplicación de Evolocumab mediante cita en la Consulta externa de cardiología. Se tomó el número telefónico y correo electrónico de cada participante para una semana antes de la cita asegurar su asistencia y evitar la pérdida de seguimiento.

## **14. BIOSEGURIDAD**

La duración del estudio fue de 2 meses, tiempo en el cual se mantuvieron las muestras de los participantes en el estudio, posterior al cual fueron desechadas de acuerdo a los lineamientos de RPBI del laboratorio participante.

## **15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para conocer las características generales de la población se utilizó estadística descriptiva. El análisis univariado de las variables cualitativas se expresa como frecuencias y porcentajes.

De las variables cuantitativas se realizó una prueba de normalidad y al ser de distribución no paramétrica se reportó mediana con valor mínimo y máximo.

Las diferencias en las características de la población entre ambos grupos se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Se usó la prueba de Rangos de Wilcoxon para relacionar las variables cuantitativas entre grupos antes y después de tratamiento.

## **16. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo se sometió a la evaluación por los comités de investigación y de ética en investigación locales. Dicho protocolo evaluó la aplicación temprana de Evolocumab en pacientes con síndrome coronario agudo sobre las concentraciones de PCR ingresados a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología de CMN Siglo XX.

Riesgos del estudio: De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto de investigación se consideró con riesgo mínimo, ya que contempló la toma de muestras por punción sanguínea en dos ocasiones con volumen menor a 450 ml, en un periodo de comparación de 1 mes, se usaron medicamentos de uso común,

amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Apego a normas éticas: El presente estudio y los procedimientos de investigación propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a las normas éticas de la declaración de Helsinki de acuerdo con la última enmienda realizada durante la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en el año 2013. Además de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4 actualización 2020, Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social. Texto vigente. Última reforma publicada DOF 05-08-2011, Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación del H. Consejo Técnico, acuerdo No.1516/84 del 20 de junio de 1994.

Posibles beneficios: El sujeto de estudio no recibió ningún beneficio directo de su participación, sin embargo, los resultados del proyecto son un aporte al conocimiento para reforzar la idea de que una terapia hipolipemiente intensiva en el periodo agudo del Síndrome Coronario Agudo puede tener mayor beneficio clínico.

Confidencialidad: Los investigadores garantizaron que la información obtenida de las hojas de recolección de datos fuera anónima y no vinculable a los individuos a los cuales pertenecen. Con esto se aseguró que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre los participantes. Los datos obtenidos y los folios generados en el estudio solo fueron accesibles a los investigadores responsables en el protocolo, quienes manifestaron su obligación de no revelar la identidad de los participantes durante la realización del estudio y durante la difusión de los resultados. Por lo tanto, se realizaron los siguientes procedimientos: - Se asignó un número de folio a cada participante. - Se capturó la información de acuerdo con ese número de folio y no se utilizó su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. - La información obtenida de la presente investigación se guardó en un sitio al que solo los investigadores responsables tendrán acceso a los mismos. - Finalmente, cuando

los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

**Consentimiento informado.** El consentimiento informado se solicitó al paciente en el momento de ingresar a Unidad Coronaria y documentar que contaba con indicaciones ya sea para el inicio de terapia intensiva temprana o terapia hipolipemiente estándar mediante su nivel de LDL, esto dentro de las primeras 24 horas de ingreso. La investigadora asociada explicó al paciente que era candidato a que su médico aplicará un fármaco para disminuir los niveles de colesterol sanguíneo, que a su vez este medicamento podía disminuir los niveles de inflamación y evitar nuevos eventos cardiovasculares, que dicha decisión solo correspondía a su médico a cargo. Sin embargo el grupo de investigadores solicitaron su colaboración al tomar muestra sanguínea para medir PCR de forma basal y con seguimiento a un mes, realizando una segunda toma.

**Selección de pacientes:** Se estudiaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De ninguna manera se dejaron de incluir ni se dio preferencia de algún paciente sobre otro. Conflicto de intereses. No se declararon conflictos de interés por parte de ninguno de los miembros del equipo de investigación en este proyecto.

## **17. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

**Recursos humanos:** Investigadores principales y asociado, colaboradores adscritos al servicio de Unidad Coronaria, Hospitalización del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Todos los participantes médicos especialistas en cardiología clínica con amplia experiencia en la evaluación, tratamiento y seguimiento de pacientes con Síndrome Coronario Agudo.

**Recursos materiales:** El estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Se solicitó autorización por parte de la Dirección de Educación e Investigación en Salud para la propuesta a los pacientes para participar en dicho estudio, consulta de expedientes clínicos físicos y electrónicos, así como sistema

intracard® e infolab®. Consumibles de laboratorio para toma de muestras clínicas, oficina, equipo de cómputo para recolección de la información y análisis de la información correrán a cargo del equipo investigador.

**Recursos financieros:** Los recursos materiales para los estudios paraclínicos utilizados en esta investigación forman parte de la atención de estos pacientes, y se encuentran registrados en los expedientes de los derechohabientes de este instituto.

**Tiempo para desarrollarse:** Se realizó en un periodo de 2 meses a partir de la aprobación de este protocolo.

**Infraestructura y experiencia de grupo:** Los recursos materiales e infraestructura necesarios para la realización del estudio están disponibles debido a que el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI es una unidad médica de alta especialidad en donde se cuenta con los equipos suficientes para su realización. El grupo de investigadores es experto en el tema de estudio.

## 18.RESULTADOS

Este estudio se realizó en el periodo comprendido de junio 2024 a agosto 2024, recolectando un total de 21 pacientes, de los cuales únicamente 15 completaron el protocolo con una primera y segunda toma de muestra sanguínea.

En la tabla 1 se resumen las características generales de los pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 1. Características generales de los sujetos incluidos.

	<b>Total n= 15</b>	<b>Evolocumab n= 7</b>	<b>Tratamiento estándar n=8</b>	<b>p</b>
Edad (años)	57 (33-82)	65 (48-82)	56 (33-78)	ns
Femenino, n (%)	4 (26.6)	3 (43)	1 (12.5)	ns
Masculino, n (%)	11 (73.3)	4 (57)	7 (87.5)	ns
Diabetes, n (%)	5 (33.3)	1 (14.3)	4 (50)	ns
Hipertensión, n (%)	6 (40)	2 (28.6)	4 (50)	ns
Localización del infarto				
<i>Anterior</i>	9 (60)	5 (71.4)	4 (50)	ns
<i>Anterior extenso</i>	1 (6.7)	0 (0)	1 (12.5)	ns
<i>Anteroseptal</i>	1 (6.7)	0 (0)	1 (12.5)	ns
<i>Inferior</i>	2 (13.3)	0 (0)	2 (25)	ns
<i>Posteroinferior</i>	2 (13.3)	2 (25)	0 (0)	ns
Vaso responsable				
TCI	3 (20)	2 (28.6)	1 (12.5)	ns
DA	8 (53.3)	3 (42.9)	5 (62.5)	ns
CD	4 (26.3)	2 (28.6)	2 (25)	ns
CX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Ramas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
FEVI (%)	45 (37-50)	45 (38-50)	45 (37-50)	ns
Tiempo de isquemia total (horas)	4.6 (1.6-11.5)	4.6 (1.6-11.5)	3 (1.6-11.5)	ns

Abreviaturas: TCI tronco coronario izquierdo, DA descendente anterior, CD coronaria derecha, Cx circunfleja.

Se puede observar que la mediana de edad para la población estudiada fue de 57 años (33-82 años), el género predominantemente fue masculino con 11 participantes, correspondientes al 73.3% del total de sujetos estudiados.

En cuanto a las comorbilidades se observó que el 33% eran pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, 40% de ellos con diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica.

La localización del infarto fue mayormente anterior (60%), y el vaso responsable fue la arteria descendente anterior (53.3 %).

En cuanto a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, la mediana fue del 45% (37-50%)

El tiempo de isquemia total reportado en estos pacientes tuvo una mediana de 4.6 horas (1.6-11.5 horas).

### **Comparación de los niveles de lípidos entre grupos antes y después de tratamiento**

Antes del tratamiento, se observó diferencia significativa entre grupos en las concentraciones de colesterol inicial ( $p$  0.028); para el grupo de Evolocumab más estatina la mediana fue de 211 mg/dl (180-231 mg/dl), mientras que para el grupo de tratamiento hipolipemiante estándar fue de 185 mg/dl (162-202 mg/dl). En cuanto al nivel de LDL inicial también se observó diferencia significativa con una  $p$  0.005, siendo mayor la concentración en el grupo de Evolocumab más estatina que el tratamiento estándar (145 mg/dl y 123.5 mg/dl respectivamente).

No se observaron diferencias significativas entre los niveles de HDL, triglicéridos y PCR antes del tratamiento.

Posterior a tratamiento se observó reducción estadísticamente significativa para ambos grupos en las concentraciones de colesterol total siendo la mediana para el grupo de Evolocumab 83 mg/dl ( $p$  0.018) y para tratamiento estándar 98 mg/dl ( $p$  0.012), triglicéridos 93 mg/dl en el grupo de Evolocumab ( $p$  0.018), y 120 mg/dl para el grupo de tratamiento estándar ( $p$  0.035). En cuanto al nivel de LDL, la reducción fue estadísticamente significativa para ambos grupos, con una mediana para

Evolocumab de 45 mg/dl y 44 mg/dl para el tratamiento hipolipemiante estándar (p 0.018 para Evolocumab y p 0.012 para tratamiento estándar).

Los resultados anteriores se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación entre grupos en los niveles de lípidos y PCR antes y después de tratamiento.

Variable		Evolocumab n= 7	Tratamiento estándar n=8	P
Colesterol(mg/dl)	Antes	211 (180-231)	185 (162-202)	0.028
	Después	83 (64-120)	98 (65-118)	0.685
	P	0.018	0.012	
Triglicéridos(mg/dl)	Antes	149 (133-243)	160 (136-587)	0.524
	Después	93 (63-133)	120 (92-171)	0.082
	P	0.018	0.035	
HDL (mg/dl)	Antes	38 (33-47)	33.5 (27-57)	0.163
	Después	40 (27-53)	33 (29-43)	0.202
	P	0.671	0.574	
LDL (mg/dl)	Antes	145 (125-180)	123.5 (106-138)	0.005
	Después	45 (9-68)	44 (16-59)	0.908
	P	0.018	0.012	
PCR (mg/dl)	Antes	0.92 (0.37-5.1)	0.91 (0.28-6.1)	0.908
	Después	0.23 (0.09-17)	0.17 (0.05-0.43)	0.354
	P	0.398	0.012	

### Comparación de los niveles de inflamación entre grupos antes y después de tratamiento

Antes del tratamiento la diferencia entre grupos en las concentraciones de PCR fue de 0.01 mg/dl, no encontrando diferencia estadísticamente significativa (p 0.908). Posterior a tratamiento, y evaluación al mes, la diferencia entre grupos fue de 0.06 mg/dl (p 0.354), sin embargo, si se observó disminución significativa de la concentración de PCR al mes de tratamiento en el grupo de hipolipemiante estándar, reduciendo de 0.91 mg/dl a 0.17 mg/dl (p 0.012).

## 19. DISCUSIÓN

La dislipidemia especialmente las alteraciones en el LDL, son bien conocidas como causa de aterosclerosis. Por lo tanto, el inicio temprano de terapias hipolipemiantes y antiinflamatorias es particularmente importante para mejorar el pronóstico del paciente. En la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI se realiza la aplicación temprana de Evolocumab en aquellos pacientes cuya reducción del 50% de LDL queda con un valor por encima del considerado objetivo para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular en las guías internacionales, para evaluar dicha estrategia se planteó nuestro estudio, donde se encontraron los hallazgos que a continuación se discuten.

En este estudio se encontró que las concentraciones iniciales de colesterol fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes de Evolocumab más estatina, debido a la selección que realizan los médicos tratantes en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, donde a mayor nivel de LDL, se declina por dicho tratamiento. Esto contrasta con lo reportado por Ji J et al. en cuyo estudio no se encontraron diferencias significativas en los niveles iniciales de colesterol ni LDL.<sup>13</sup>

En este estudio la combinación temprana de un inhibidor de PCSK9 con una estatina fue similar para reducir los niveles de lípidos en pacientes con SCA que la estatina sola, en contraste con los hallazgos de Khan, S. et al. quien reporta mayor disminución para los pacientes que son manejados con inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) asociado a estatina.<sup>12</sup>

Pese a que es bien conocido que los inhibidores de PCSK9 reducen la expresión de factores inflamatorios, mejorando el entorno inflamatorio y debilitando la respuesta a estímulos proinflamatorios, en este estudio no se reportó reducción significativa de la proteína C reactiva en pacientes a quienes se aplicó Evolocumab más estatina contra los pacientes a los que se administró tratamiento estándar, sin embargo la reducción observada posterior a tratamiento fue mayor para el grupo de tratamiento hipolipemiante estándar, contrastando con el estudio realizado por Ji J. et al. donde se encontró que los niveles de HS-PCR, TNF- $\alpha$  e IL6 fueron significativamente más bajos en el grupo de inhibidores de PCSK9 que en el

grupo control después del tratamiento.<sup>13</sup> Lo anterior puede ser explicado debido a que el número limitado de pacientes nos dejó al descubierto valores altos aislados en el grupo de Evolocumab lo que pudo desviar la significancia estadística en este grupo.

## **20.LIMITACIONES**

La principal limitación de este estudio es que al ser de casos consecutivos y en un periodo corto de tiempo, no se alcanzó a recolectar el total de pacientes para que dicho estudio adquiriera significancia estadística en cuanto a su objetivo principal.

Se pretende continuar el seguimiento y reclutamiento de pacientes para poder establecer el beneficio de esta estrategia temprana en los pacientes que impliquen mayor riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de lípidos al ingreso.

## **21.CONCLUSIONES**

La identificación temprana de la inflamación y la intervención con inhibidores de PCSK9 pueden aumentar los beneficios clínicos después de la ICP de igual manera que el tratamiento estándar con estatina, la elección dependerá del riesgo cardiovascular que presente cada paciente y deberá realizarse de forma individualizada.

## 22. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año/Mes	2024						2025	
Actividad	ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN	JUL-AGO	SEP-OCT	NOV-DIC	E N E	F E B
Desarrollo del protocolo de investigación – Registro y aprobación del protocolo de investigación								
Recolección de datos								
Análisis de resultados								
Completar escrito de tesis								
Presentación final								
Publicación								

## 23. BIBLIOGRAFÍA

1. Byrne RA, Rossello, X, Coughlan JJ, et al. Directrices ESC 2023 para la gestión de síndromes coronarios agudos: desarrollado por el grupo de trabajo sobre el manejo de síndromes coronarios agudos de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826.
2. Vilariño JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2004; 4:13G-24G.
3. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8(4):403-9.
4. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V et al. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1995;91(4):941-7.
5. Tomasian D, Keaney Jr JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):426-435.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840-4.
7. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary síndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 2003;108(3):250-2.

8. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004;109(6):1955-9.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
10. Gitt A. K, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017; 266:158-166.
11. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(4):237-245.
12. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e069116.
13. Ji J, Wei X, Chen W, et al. Effects of early PCSK9 inhibitor application on inflammation levels and microcirculatory function after PCI in patients with NSTEMI-ACS. *Am J Transl Res*. 2023 May 15;15(5):3586-96.
14. Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway. *Atherosclerosis*. 2017;262:113-122.

15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
17. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation.* 2018 Jul 10;138(2):131-40.
18. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction. A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):952-7.
19. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 19;74(20):2452-62.
20. Leucker T, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period. A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation.* 2020;142:419-21.
21. Chellan B, Reardon CA, Getz GS, et al. Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Promotes Foam Cell Formation in Smooth Muscle Cells via Macropinocytosis and Enhances Receptor-Mediated Uptake of Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Thromb Vasc Biol.* 2016 Jun;36(6):1101-13.

22. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2018 Dec;39(46):4086-97.

## 24. ANEXOS

### 24.1 Hoja de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación en salud  
(adultos)**

---

Lugar y fecha

No. de registro institucional \_\_\_\_\_

**Título del protocolo:**

Efecto de la aplicación temprana de Evolocumab vs tratamiento estándar sobre las concentraciones de Proteína C reactiva en sujetos con Síndrome Coronario agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del segmento ST con reperfusión exitosa.

**Justificación y objetivo de la investigación:**

Aplicar de forma temprana un medicamento inyectado que disminuye las grasas de la sangre también puede ayudar a disminuir la inflamación y aumentar los beneficios para la salud después de abrir la arteria responsable en el infarto.

**Procedimientos y duración de la investigación:**

Se reclutarán aquellos pacientes candidatos a la aplicación de Evolocumab dentro de las primeras 72 horas de su ingreso, así como aquellos que cumplan con los criterios de inclusión sin embargo su nivel de LDL, no lo haga participe de la terapia temprana.

A ambos grupos se les realizará la primer toma de muestra dentro de las primeras 24 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios. La toma de

muestra sanguínea consiste en la obtención de 10 ml de sangre venosa a través de venopunción, la cual será realizada por la investigadora asociada o residentes de cardiología en turno. La segunda toma de muestra se realizará al mes de la aplicación de Evolocumab, citando al paciente en la consulta externa de Cardiología y de igual forma será obtenida por la investigadora asociada.

La duración de la investigación será durante 2 meses, durante los cuales se reclutará el número total de pacientes calculados en la muestra.

**Riesgos y molestias:**

Tras la aplicación de Evolocumab el paciente puede presentar los siguientes síntomas oteo nasal, dolor de garganta, síntomas de resfrío común, gripe o síntomas seudogripales, dolor de espalda, niveles altos de azúcar en la sangre (diabetes), y enrojecimiento, dolor o hematomas en el lugar de la inyección, estos pacientes serán excluidos del estudio y recibirán el tratamiento correspondiente.

La toma de muestras sanguíneas, además, puede producir dolor o hematoma en el sitio de punción.

**Beneficios que recibirá al participar en la investigación:**

El sujeto de estudio no recibirá ningún beneficio directo de su participación.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:**

A ambos grupos de pacientes, se les informará del resultado y se les dará el seguimiento correspondiente con cita subsecuente en la consulta externa de Cardiología. A aquel grupo control cuyo nivel de PCR sea elevado y constituya por tanto mayor riesgo de eventos cardiovasculares se le dará como opción terapéutica la aplicación del fármaco.

**Participación o retiro:**

El sujeto de estudio podrá retirar su participación en el momento que él solicite.

**Privacidad y confidencialidad:**

Los investigadores garantizan que la información obtenida de las hojas de recolección de datos será anónima y no vinculable a los individuos a los cuales pertenecen.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con la investigación podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:

- 1.- Dr. Marco Antonio Ramos García
- 2.- Dra. Diana María Martínez Cuevas

**Teléfono y horario:**

1.- 5585309707 08:00 a 14:00 horas

2.- 776 1205952 08:00 a 14:00 horas

**En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:**

Coordinación Clínica De Educación e Investigación en Salud UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Declaración de consentimiento:**

	Acepto participar y que se tomen los datos o muestras sólo para este estudio.
	Acepto participar y que se tomen los datos o muestras para este estudio y/o estudios futuros.

Se conservarán los datos o muestras hasta por 3 meses tras lo cual se destruirán.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2

## 24.2 Hoja de recolección de datos

No de paciente	Aplicación temprana / terapia estándar	Edad	Género	DM2	HAS	Col inicial	Col mes	LDL inicial	LDL mes	HDL inicial	HDL mes	TGS inicial	TGS mes	PCR Inicial	PCR mes
1															
2															
3															
4															

FEVI	Localización del infarto	Vaso culpable	Tiempo de isquemia total

### 24.3 Carta de confidencialidad

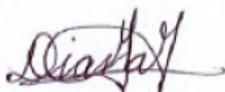
#### **Carta confidencialidad para investigadores/as, y/o co-investigadores/as**

Yo Diana María Martínez Cuevas adscrito del Instituto Mexicano del Seguro Social, hago constar, en relación al protocolo con número de registro **R-2024-3604-034**. Titulado: “Efecto de la aplicación temprana de Evolocumab vs tratamiento estándar sobre las concentraciones de PCR en sujetos con Síndrome Coronario agudo tipo Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del segmento ST con reperfusión exitosa”, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**A t e n t a m e n t e**

Nombre y firma



---

Dra. Diana María Martínez Cuevas