

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20.  
“LA MARGARITA”**



**ANÁLISIS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD EN LOS  
PACIENTES CON DISLIPIDEMIA TRATADOS CON ATORVASTATINA MÁS  
EVOLOCUMAB**

**BUAP**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
DR. ANDRÉS ANTONIO NAVARRO PALEMÓN**

**DIRECTOR:  
DR. FERNANDO ARTHUR AGUIRRE  
MÉDICO CARDÍOLOGO DE BASE ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA  
NÚMERO 20.**

**ASESORES:  
DR. CUAUHTÉMOC FLORES MARTÍNEZ  
MÉDICO ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL  
NÚMERO 36  
DRA. EUGENIA MONTSERRAT RAMALES MONTES  
MÉDICO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚMERO 36**



**HEROICA PUEBLA DE ZARAGOZA.  
ENERO 2024**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **2108**,  
H. GRAL. ZONA NUM 20

Registro COFEPRIS **19 CE 21 114 054**  
Registro CONADÉTTICA **CONADÉTTICA 21 CEI 001 20201117**

FECHA **Jueves, 05 de enero de 2023**

**M.E. FERNANDO ARTHUR AGUIRRE**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"Análisis de la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab"** 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-2023-2108-046

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

ATENTAMENTE

**Dr. SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA  
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20

PUEBLA, PUEBLA; DICIEMBRE DEL 2023

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

Dr. Fernando Arthur Aguirre  
Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez  
Dra. Eugenia Montserrat Ramales Montes

DE LA TESIS TITULADA:

ANÁLISIS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD  
EN LOS PACIENTES CON DISLIPIDEMIA TRATADOS CON  
ATORVASTATINA MÁS EVOLOCUMAB

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón

DE LA ESPECIALIDAD DE:

Medicina Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO  
REVISADO Y AUTORIZADO CON EL NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

R-2023-2108-046

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA  
DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

Dr. Fernando Arthur Aguirre  
CARDIÓLOGO  
Ced. Esp. 6880382  
Mat. 99315004

AUTORIZO SU IMPRESIÓN  
ASESORES:

Dr. Fernando Arthur Aguirre  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA  
31/10/23

Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA  
03/11/2023

Dra. Eugenia Montserrat Ramales Montes  
DERMATÓLOGA  
NOMBRE, FIRMA Y FECHA  
Mat.: 99223936

Dr. Emmanuel Cruz Morales  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINA INTERNA

Dr. Emmanuel Cruz Morales  
MEDICINA INTERNA  
Ced Prof 4857020  
Ced Esp 7180613  
Mat 99225696

## **AGRADECIMIENTOS**

***A mi madre que siempre me ha acompañado, quien con confianza, cariño y esfuerzo me has apoyo para lograr mis metas y objetivos; gracias por estar mi lado y ser parte de mi carrera profesional, porque no me alcanzara la vida para pagar todas las noches que te robe pensando en mí y fui parte de tus desvelos.***

***A mis asesores Dr. Fernando Arthur Aguirre, Dra. Eugenia Montserrat Rames Montes, Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez por su disposición en la realización de mi tesis.***

## **INDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>1. ANTECEDENTES GENERALES .....</b>	<b>7</b>
<b>2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>19</b>
<b>5.HIPOTESIS .....</b>	<b>20</b>
<b>6.OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7. MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>21</b>
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	21
7.2 UBICACIÓN ESPACIO TIEMPO .....	21
7.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	21
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.....	21
<b>8.ESTRATEGIA DE MUESTRO .....</b>	<b>23</b>
8.1 TAMAÑO DE MUESTRA .....	23
8.2 TIPO DE MUESTREO.....	23
<b>9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>10.ESTRATEGIA DE TRABAJO .....</b>	<b>25</b>
<b>11.RECOLECCIÓN DE DATOS .....</b>	<b>26</b>
<b>12.ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....</b>	<b>27</b>
<b>13.LOGÍSTICA.....</b>	<b>28</b>
<b>14.ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>29</b>
<b>15.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>34</b>
<b>16.RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>17.DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
<b>18.CONCLUSIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>19.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>20.ANEXOS .....</b>	<b>47</b>

## RESUMEN

### ANÁLISIS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD EN LOS PACIENTES CON DISLIPIDEMIA TRATADOS CON ATORVASTATINA MÁS EVOLOCUMAB

**Autores:** <sup>1</sup>Dr. Fernando Arthur Aguirre; <sup>2</sup>Dra. Montserrat Ramales Montes; <sup>3</sup>Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez; <sup>4</sup>Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón

<sup>1</sup>Especialista en Cardiología, lugar de adscripción: Hospital General de Zona número 20.

<sup>2</sup>Especialista en Dermatología, lugar de adscripción: Hospital General de Zona número 36.

<sup>3</sup>Especialista en Epidemiología, lugar de adscripción: Hospital General de Zona número 36.

<sup>4</sup>Residente de Medicina Interna, lugar de adscripción: Hospital General de Zona número 20

**Antecedentes:** los pacientes con dislipidemia son tratados mediante estatinas, considerados como la piedra angular, sin embargo otros fármacos como los inhibidores de PCSK9, reductores del colesterol de baja densidad, han demostrado superioridad frente a otros hipolipemiantes, permitiendo alcanzar objetivos terapéuticos, y con ello una adecuada prevención de eventos cardiovasculares.

**Objetivo:** Analizar la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y unicéntrico. Se llevó a cabo en la consulta del Hospital General de Zona Núm. 20, asignada al servicio de cardiología, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla. Se incluyó a mayores de 40 años, de ambos sexos, en tratamiento mediante atorvastatina a dosis de 20 mg al día; se realizó un perfil lipídico y pruebas de funcionamiento hepático de primera vez; se inició tratamiento mediante evolocumab a 140 mg cada 2 semanas vía subcutánea; posterior se analizó la cuantificación de colesterol de baja densidad y se recabaron los resultados dentro de las próximas 4 y 8 semanas de iniciar el tratamiento.

**Resultados:** se analizó la información de 26 pacientes, 20 hombres y 6 mujeres, cuantificando el colesterol de baja densidad inicial, con un promedio de 139.84 mg/dl, un valor mínimo de 110 mg/dl y un máximo de 180 mg/dl, comparándolos a las 4 y 8 semanas una vez iniciado el tratamiento; obteniendo un promedio de 101.38 mg/dl, un valor mínimo de 72 mg/dl y un máximo de 145 mg/dl a las 4 semanas, y un promedio de 68.42 mg/dl, un valor mínimo de 49 mg/dl y un máximo de 93 mg/dl a las 8 semanas. Con la prueba de Shapiro Wilk se comprobó la distribución normal de nuestra muestra. Con la prueba t pareada, se compararon los valores de LDL inicial, a las 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento, obteniendo  $t=26.02$  y  $t=37.31$  respectivamente, con una  $p < 0.001$ .

**Conclusión:** se comprobó que sí es significativa la reducción los niveles de colesterol LDL con el tratamiento implementado en este estudio.

## 1. ANTECEDENTES GENERALES

El metabolismo lipoproteico es de gran importancia, debido a que los lípidos son fundamentales para la vida; así el colesterol (CT) y los fosfolípidos son esenciales en las membranas celulares, necesarios para el mantenimiento de la funcionalidad y supervivencia de las células, y por parte de los triglicéridos (TG), estos contienen ácidos grasos que son el material energético para nuestro organismo, y el principal constituyente del tejido adiposo. (1)

Ambos lípidos, CT y TG, son insolubles, por lo que deben unirse a apolipoproteínas (apo), para formar complejas estructuras que se denominan lipoproteínas, formadas por colesterol esterificado y TG en su núcleo y colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas en su capa externa que las hacen ser miscibles en medio acuoso. (1)

Las principales lipoproteínas son: quilomicrones (QM), remanentes de QM (QMR), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), remanentes de VLDL (VLDLR) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] y lipoproteínas de alta densidad (HDL). (1)

En las últimas décadas se ha demostrado que el control de estas alteraciones disminuye la incidencia de episodios de origen isquémico, sobre el control de la concentración plasmática de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad o LDL.

Las dislipidemias se clasifican según su fenotipo lipídico o su etiología. De esta manera, podemos identificar 3 grandes grupos según el fenotipo lipídico en: 1) Hipercolesterolemias puras o aisladas (se manifiestan con un exceso de la concentración plasmática de colesterol), 2) Hipertrigliceridemias puras o aisladas (se manifiestan con un exceso de la

concentración plasmática de triglicéridos) y 3) Dislipidemias mixtas o combinadas (se manifiestan con un exceso de colesterol y triglicéridos). (2)

Sin embargo este sistema no toma en cuenta los trastornos de lipoproteínas específicas, como la concentración baja de HDL o alta de LDL, que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad con concentraciones normales de colesterol y triglicéridos.(3-4)

#### Clasificación etiológica

Las causas primarias son mutaciones de genes únicos o múltiples que conducen a la hiperproducción o la eliminación defectuosa de triglicéridos y colesterol LDL o a la producción deficiente o a la producción insuficiente o a la eliminación excesiva de colesterol HDL. El nombre de varios de estos trastornos primarios reflejan una nomenclatura antigua, en la cual las lipoproteínas se detectaban y se identificaban en función de su separación en bandas alfa (HDL) y beta (LDL) en los geles de electroforesis. (4-5)

La causa secundaria más importante de dislipidemia en países desarrollados es el sedentarismo con ingesta excesiva de calorías totales, colesterol, grasas saturadas y grasas trans.

Se habla de causas secundarias cuando la hiperlipidemia se relaciona con enfermedades o alteraciones que modifican el metabolismo lipídico y este se normaliza si la causa desaparece; como en el caso de la diabetes, resistencia a la insulina, alcoholismo, obesidad, pancreatitis aguda, anticonceptivos orales, embarazo y lactancia, enfermedad renal crónica, tratamiento antirretroviral y sida, fármacos (estrógenos, glucocorticoides,

betabloqueantes, tiazidas, ácido retinoico, ciclosporina, etc.), síndrome nefrótico o hipotiroidismo. (4-5)

Las concentraciones elevadas de triglicéridos  $> 500$  mg/dL ( $> 5,65$  mmol/L) , pueden producir una pancreatitis aguda. Los niveles muy altos de triglicéridos también pueden causar parestesias, disnea, confusión y hepatoesplenomegalia. (4)

Las concentraciones altas de LDL pueden causar arcos corneales, así como xantomas eruptivos los cuales son depósitos anormales de lípidos en la piel, poco frecuentes pero de gran importancia debido a su asociación con hiperlipidemias primarias y secundarias. (6)

Antes de establecer una estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias se debe tener en cuenta factores de la fase premetodológica, ya que algunas condiciones afectan a la concentración de lipoproteínas, siendo las más importantes: la falta de ayuno, el embarazo y la lactancia, el ejercicio, la ingesta de alcohol, otras enfermedades, enfermedad cardiovascular reciente, el consumo de tabaco y el tratamiento farmacológico. Por ello es importante que antes de establecer un diagnóstico se tenga conocimiento si es que existen estas fuentes de variabilidad, y en caso de existir, evaluar su influencia. (1)

El diagnóstico de dislipidemia, es importante, ya que su relación con la enfermedad cardiovascular es causal y presentan una gran morbimortalidad; un perfil lipídico medirá el colesterol total, TG, colesterol HDL y concentraciones de LDL y VLDL; se justifica su solicitud para estimar el riesgo cardiovascular individual según las diferentes escalas de riesgo, como la escala Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). (1)

Respecto a los parámetros de normalidad, para el colesterol total es menor de 200 mg/dl, triglicéridos menor de 150 mg/dl y C-HDL mayor de 40 mg/dl. (8)

El objetivo de C-LDL en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular es ser menor de 70 mg/dl; en alto riesgo cardiovascular menor de 100 mg/dl y en moderado o bajo riesgo cardiovascular un C-LDL menor a 115 mg/dl.(8)

Para todos los individuos, la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se centra en un estilo de vida saludable para el corazón, en particular el ejercicio y la dieta.

Se deben indicar cambios en la dieta y ejercicio siempre que sea posible, pero las directrices de la AHA/ACC recomiendan también el tratamiento farmacológico para ciertos grupos de pacientes después del análisis de los riesgos y los beneficios del tratamiento con estatinas. (9)

Entre los fármacos hipolipemiantes, las estatinas son la piedra angular de la terapia, además de las intervenciones de estilo de vida saludable. Otros fármacos reductores de LDL incluyen ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de PCSK9. Los fármacos que reducen los triglicéridos son los fibratos y la niacina, y tienen una acción leve para reducir las LDL; las investigaciones actuales, no apoyan su uso como fármacos complementarios a la terapia con estatinas. (9)

Para el tratamiento farmacológico en adultos, se recomienda el tratamiento con una estatina para 4 grupos de pacientes, con las siguientes condiciones:

- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (9)
- Colesterol LDL  $\geq$  190 mg/dL ( $\geq$  4,9 mmol/L)
- Entre 40 y 75 años, con diabetes y colesterol LDL entre 70 y 189 mg/dL (1,8 a 4,9 mmol/L).

Existen herramientas que ayudan a la estratificación del riesgo cardiovascular (muerte coronaria, por enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta y otras), como la escala Systematic Coronary Risk Evaluation “SCORE”, la cual calcula el riesgo a diez años de mortalidad cardiovascular basado en factores de riesgo, tales como la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el tabaquismo y el colesterol total; clasificando al paciente en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto. (10)

Para fines del presente estudio, el inicio del tratamiento farmacológico, se basara en analizar la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

## **2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

La reducción de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ha demostrado ser eficaz para reducir eventos cardiovasculares importantes en numerosos ensayos de resultados de gran tamaño. Por este motivo, la reducción del colesterol LDL se ha incorporado a las guías de práctica como un medio fundamental para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

En los últimos años hemos presenciado el inicio de una nueva era en el tratamiento de las dislipidemias con la aparición de los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9. Estos agentes han demostrado una capacidad de disminuir el cLDL superior a la de los fármacos hipolipemiantes habituales (como las resinas, fibratos, estatinas y ezetimiba), permitiendo alcanzar objetivos terapéuticos en la gran mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia. Por ello, tienen un especial protagonismo en el tratamiento de los pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular, entre los que destacan especialmente aquellos con hipercolesterolemia familiar y, sobre todo, aquellos con enfermedad cardiovascular establecida de origen aterotrombótico. (11)

La proconvertasa subtilisina-kexina 9 (PCSK9) es una proteasa producida principalmente por los hepatocitos, que se une a los receptores de LDL ubicados en la superficie de los hepatocitos y los internaliza, promoviendo su degradación dentro de los lisosomas. Esta reduce la cantidad de receptores de LDL disponibles para transferir LDL-C del torrente sanguíneo al hepatocitos. La inhibición de PCSK9 aumenta el número de receptores de LDL disponibles, promoviendo la captación de LDL-C en el hígado y, por lo tanto, reduce los niveles plasmáticos de LDL-C. (12)

La PCSK9 interfiere en el reciclaje fisiológico del receptor LDL, que cuando no se encuentra bajo la acción de ésta se recicla unas 170 veces al día. Así, disminuye la actividad del receptor LDL y el catabolismo de las partículas LDL, dando lugar a un aumento del cLDL. Los anticuerpos anti-PCSK9 disminuyen el cLDL por encima del 60% y también, aunque en un porcentaje menor, el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la apolipoproteína (apo) B. Además, inducen un descenso medio en los niveles de lipoprotina(a) [Lp(a)] de un 27%, un descenso moderado y variable de

los triglicéridos y un incremento promedio del colesterol HDL y de la apo A1, un poco menos del 10%. (11-12)

Se ha demostrado que las mutaciones de PCSK9 asociadas con niveles plasmáticos más bajos de LDL-C confieren una mayor protección contra enfermedad cardíaca coronaria. (13).

Los inhibidores de PCSK9 alirocumab y evolocumab son anticuerpos monoclonales completamente humanos que se dirige a la proteína PCSK9 e interfieren con la interacción PCSK9-receptor de LD. (13)

La evidencia inicial de un efecto beneficioso de evolocumab sobre los resultados cardiovasculares, proviene de un análisis exploratorio de datos de dos estudios de extensión, OSLER 1 y OSLER 2, que incluyeron 4465 pacientes que habían completado estudios previos de reducción de lípidos de fase 2 o 3. En el OSLER-2 los pacientes de los estudios fueron aleatorizados para recibir evolocumab más terapia estándar o terapia estándar sola. Después de una mediana de seguimiento de 11,1 meses, la tasa de la variable compuesta (muerte cardiovascular, angina inestable, infarto de miocardio, revascularización coronaria, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca) fue significativamente menor en el grupo de evolocumab que en el grupo de control (HR 0,47, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,28–0,78,  $p = 0,003$ ). (13-14)

Posteriormente, el ensayo FOURIER proporcionó datos definitivos de que evolocumab reduce el riesgo de eventos cardiovasculares cuando se agrega a la terapia con estatinas. Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo inscribió a 27,560 pacientes con enfermedad venosa periférica, infarto al miocardio y accidente

cerebrovascular no hemorrágico, con un nivel de LDL-C de  $\geq 1.8$  mmol / L (70 mg / dL) o C-No HDL  $\geq 2.6$  mmol / L [100 mg / dL] a pesar de la reducción optimizada de lípidos, (preferiblemente estatinas de alta intensidad) con o sin ezetimiba.(16-17)

El criterio de valoración principal fue MACE, definido como una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria y la mediana de seguimiento fue de 2,2 años. La mayoría de estos pacientes (81,1%) tenían el antecedente de infarto de miocardio, con una mediana de tiempo desde el infarto de miocardio / accidente cerebrovascular más reciente hasta el inicio del estudio de 3,2 a 3,4 años, y en donde el 69,3% de estaban recibiendo tratamiento con estatinas de alta intensidad. (16)

Evolocumab se asoció con una reducción del 59% en los niveles de LDL-C en comparación con placebo a las 48 semanas ( $p < 0,001$ ). Después de una mediana de 2,2 años, evolocumab redujo significativamente el riesgo de valoración MACE en un 15% en relación con el placebo (HR 0,85, IC del 95%: 0,79–0,92,  $p < 0,001$ ). Asimismo redujo el riesgo del criterio de valoración secundario clave, compuesto por muerte de causas cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. No se observaron reducciones en el riesgo de angina inestable o mortalidad por todas las causas. Se estimó que la magnitud de la reducción del riesgo aumentó con el tiempo, del 12% en el primer año al 19%. a partir de entonces para el criterio de valoración principal, y del 16% al 25% para el criterio de valoración secundario clave. (13-16)

Podemos observar que la diferencia en el nivel de reducción del riesgo observada en OSLER fue mayor comparada con el estudio FOURIER, esto podría deberse a las diferentes poblaciones de pacientes, ya que FOURIER inscribió específicamente a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica preexistente, mientras los criterios de

valoración compuestos OSLER incluyó además al ataque isquémico transitorio e insuficiencia cardíaca, por otra parte la duración de seguimiento y los diseños de estudio, jugaron un papel significativo.

El estudio MENDEL 2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y ezetimiba, con una duración de 12 semanas, sobre la administración de evolocumab, en donde participaron 614 pacientes con dislipidemia mixta e hipercolesterolemia primaria. Evolocumab redujo significativamente el colesterol LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo y ezetimiba ( $p < 0.001$ ). (18-19)

GAUSS 2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con ezetimiba y de 12 semanas de duración en donde participaron 307 pacientes con intolerancia a las estatinas o incapaces de tolerar la dosis eficaz de una estatina. En este estudio Evolocumab redujo significativamente el colesterol LDL en comparación con ezetimiba ( $p < 0.001$ ). (18)

RUTHERFORD 2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en donde participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en tratamiento con hipolipemiantes. En este estudio Evolocumab redujo significativamente el colesterol LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo. (18)

Los análisis farmacocinéticos de la población establecieron que no existían diferencias considerables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia familiar o hipercolesterolemia no familiar, que tomaban estatinas de forma concomitante. (20)

Evolocumab se enlaza selectivamente a PCSK9 y previene la unión de la PCSK9 circulante con el receptor de lipoproteína de baja densidad LDLR, el cual se encuentra localizado sobre la superficie celular del hígado, y previniendo la degradación del LDLR mediada por PCSK9. El incremento en los niveles de LDLR del hígado se traduce en reducciones asociadas de colesterol LDL sérico. (20)

Dentro de los estudios OSLER 1 y 2; La mayoría de los eventos adversos ocurrieron con una repetición similar en los dos grupos, ya sea con evolocumab más terapia estándar versus solo terapia estándar. (21)

Los eventos desfavorables que ocurrieron en 2060 de 2976 pacientes (69,2%) en el grupo de evolocumab y en 965 de 1489 pacientes (64,8%) en el grupo de terapia estándar fueron: a) problemas musculares con un 6.4% vs 6%; artralgias 4.6% vs 3.6%; cefalea 3.6% vs 2.1%; lumbalgia 3.3% vs 2.1%; fatiga 2.8% vs 1%, reacciones en el lugar de inyección 4.3% vs 0%; y eventos neurocognitivos como alteraciones y desordenes cognitivas incluyendo confusión 0.9% vs 0.3 %. (21)

los pacientes del grupo de evolocumab tuvieron una tasa considerablemente más baja de todos los eventos cardiovasculares que los pacientes del grupo de terapia estándar (estimaciones de Kaplan Meier a 1 año, 0,95% y 2,18% , respectivamente; índice de riesgo, 0,47; IC del 95%, 0,28 a 0,78; P = 0,003). (21)

Si bien no se observaron problemas de seguridad en los pacientes mayores de 75 años, los datos son limitados en este subgrupo de edad. (22)

La interacción farmacocinética entre evolocumab y las estatinas fue evaluada en estudios clínicos. En donde se observó un aumento aproximado del 20% en la depuración de evolocumab en pacientes que recibían en conjunto estatinas. Este aumento en la

depuración es también debido al efecto de las estatinas que incrementan la concentración de PCSK9, hecho que en realidad no impacta adversamente el efecto de farmacodinamia de evolocumab sobre los lípidos, por lo que no es necesario el ajuste a la dosis de la estatina cuando se usa en combinación. (22)

La recomendación respecto a la dosis de evolocumab es 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son equivalentes clínicamente.

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ni en los caso de insuficiencia hepática grado leve. (22)

Evolocumab se debe administrar de forma subcutánea en el abdomen, en la parte superior del brazo o en el muslo. Así como se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente equimosis, dolor a la palpación, eritema o induración. Evolocumab no se debe administrar de forma intramuscular intravenosa, ni coadministrarse con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de administración. (22)

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte en México. Esta situación representa un problema de salud pública, pues ha implicado un incremento en el gasto de recursos económicos para su tratamiento.

La dislipidemia (hipercolesterolemia) es la alteración lipídica más frecuente y constituye uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular, con una alta prevalencia y, por lo tanto, no despreciable en nuestra población.

De tal modo que su adecuada atención permitirá disminuir la tasa de enfermedades cardiovasculares, incluyendo los síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, presuntamente causada por la aterosclerosis; así como la mortalidad y discapacidad prematura en la población económicamente activa.

Las estatinas representan la piedra angular del tratamiento hipolipemiante y disminuyen sustancialmente la morbilidad y mortalidad cardiovascular, sin embargo, todavía existen necesidades clínicas no satisfechas en el control de la dislipidemia ya que es difícil alcanzar los objetivos de colesterol de baja densidad, en muchos pacientes particularmente en aquellos con alto o muy alto riesgo cardiovascular, y en aquellos con concentraciones basales muy elevadas. Además cierta proporción de pacientes no tolera las dosis máximas de estatinas principalmente debido a efectos adversos a nivel muscular como mialgias, miositis y rabdomiolisis.

Por lo que los resultados de esta investigación pueden sentar la base de futuros estudios y políticas de tratamiento institucionales en mejora de la salud de los pacientes.

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

Las dislipidemias causan más de 4 millones de muertes prematuras por año, se estima que entre 40% y 66% de la población adulta en el mundo tiene niveles elevados de colesterol. A nivel mundial algunas estadísticas revelan que la dislipidemia en la población general alcanza un 32% en hombres y un 27% en mujeres, siendo más frecuente en hombres mayores de 45 años y en mujeres mayores de 55 años.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, el 49.7% de la población adulta en Puebla refirió que se realizó una prueba de determinación de colesterol y triglicéridos, 53.4% de las mujeres y 45.2% de los hombres. De esta población, 70.4% reportó haber tenido un resultado de colesterol normal y 29.6% un resultado elevado. El reporte de un resultado de colesterol elevado fue mayor en la población de 40 a 59 años (34.7%) y en la de 60 años o más (38.7%). Al estratificar por sexo, se observaron mayores porcentajes de población con colesterol alto en el grupo de 40 a 59 años (24.1% en hombres y 42.6% en mujeres) y en el de 60 años o más (34.6% en hombres y 41.4% en mujeres).

Considerando que la dislipidemia es un importante factor de riesgo modificable para enfermedades cardiovasculares, y que existen nuevos tratamientos como el evolocumab, que ha demostrado mayores beneficios respecto a la terapia estándar mediante estatinas, es conveniente realizar mayores estudios para comprobar si el tratamiento combinado mediante atorvastatina y evolocumab, proporcionan resultados similares a los estudios que sentaron las bases para su administración terapéutica; tomando en cuenta que los datos estadísticos varían a nivel mundial y nacional, específicamente en el estado de Puebla, respecto al género, donde el mayor predominio es en mujeres. Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta ¿Es significativa la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab?

## 5. HIPÓTESIS

**HIPÓTESIS NULA:** no hay reducción significativa del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

**HIPÓTESIS ALTERNA:** hay reducción significativa del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

## 6. OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

Objetivo específico

- Conocer los niveles LDL basales de los pacientes seleccionados.
- Medir los niveles de LDL en los pacientes posterior al tratamiento con atorvastatina más evolocumab.
- Comparar el cambio en los niveles de LDL pre y postratamiento con atorvastatina más evolocumab.
- Identificar comorbilidades asociadas a la dislipidemia.
- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con dislipidemia.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Según la intervención del investigador: observacional.
- Según el propósito del estudio: comparativo.
- Según el número de mediciones: longitudinal.
- Según la captura de la información: prospectivo.
- Según la conformación: unicéntrico.

### **7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TIEMPO**

El presente estudio se llevó a cabo en la consulta del Hospital General de Zona Núm. 20, asignada al servicio de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social en Puebla, a partir de que se autorizó el protocolo y durante los 6 meses posteriores.

### **7.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.**

**Población de estudio:** Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudieron a la consulta del hospital general de zona Núm. 20, asignada al servicio de cardiología, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla.

### **7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO**

#### **Criterios de inclusión para los casos atorvastatina más evolocumab:**

- Mayores de 40 años

- Pacientes en tratamiento con atorvastatina
- Riesgo cardiovascular bajo o muy alto riesgo

**Criterios de exclusión:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes de la fórmula de evolocumab o atorvastatina
- Hipersensibilidad al látex (debido a la presencia de caucho en evolocumab)
- Embarazo
- Lactancia
- Insuficiencia hepática grave consignada en el expediente (Child-Pugh clase C )
- Miopatías

**Criterios de eliminación:**

- Pérdida de seguimiento por cualquier motivo
- Desaprobación para continuar en el estudio
- Cambio de unidad hospitalaria
- Incumplimiento del tratamiento

**Criterios de inclusión para los controles**

- Los controles fueron los mismos pacientes de los casos, previo a la intervención.

## 8. ESTRATEGIA DE MUESTREO

### 8.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a la información recaba por archivo clínico mediante el programa EPIDAT se calculó el tamaño de la muestra, tomando en cuenta los siguientes datos: tamaño poblacional de 26 (con base a la información recabada durante el año 2021 en el hospital general de zona número 20 en Puebla con diagnósticos de primera vez de dislipidemia), con una proporción esperada del 29.6% (de acuerdo a los datos recabados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 en Puebla), con un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 5%, obteniendo un tamaño de muestra de 26 pacientes, para el estudio del presente protocolo.

### 8.2 TIPO DE MUESTREO

El tipo de muestreo del presente del estudio fue no probabilístico a conveniencia

## 9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o medida
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, desde el punto sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Son las diferencias físicas, que encontramos durante la exploración física.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.Hombre 2.Mujer
Edad	Tiempo en el que vive una persona desde su nacimiento.	Años vividos desde el día de su atención médica.	Cuantitativa	Continua	1. Años
Ocupación	Actividad que produce remuneración económica para subsistir.	Trabajo en el que se desempeña el paciente.	Cualitativa	Nominal politómica	1. Empleado 2. Desempleado 3. Autoempleado 4. Ama de casa 5. Pensionado
Grado máximo de estudios	Tiempo que dura la escolaridad	Grados académicos terminados, que tiene el paciente	Cualitativa	Nominal politómica	1.Preescolar 2.Primaria 3. Secundaria

		hasta el momento de la atención.			4.Preparatoria, bachillerato o técnica 5. Universidad 6. Especialidad 7.Maestría 8. Doctorado
Comorbilidades	Diagnóstico de enfermedades previas que requieren tratamiento y control periódico	Tabaquismo, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia hepática grave; que pueden desencadenar una evolución tórpida en pacientes con dislipidemia	Cualitativa	Nominal politómica	1. Diabetes 2. Hipertensión 3.Sobrepeso 4.Obesidad 5.Enfermedades cardiovasculares 3. Enfermedades cardiovasculares 4. Insuficiencia hepática grave.
Tiempo de evolución	Tiempo que ha transcurrido desde que fue diagnosticada cursado la enfermedad por un médico.	Tiempo que ha transcurrido la enfermedad diagnosticada por un médico hasta el momento de la atención.	Cuantitativa	Razón	1. Días 2. Semanas 3. Meses 4. Años
Seguridad de evolucumab	Existencia de signos y/o síntomas relacionados con la ingesta de medicamentos.	Presencia de signos y/o síntomas que presenta el paciente y que se han descrito como secundarios a la ingesta de evolucumab, al compararlo con un paciente que no recibió evolucumab.	Cualitativa	Nominal politómica	1. Cefalea 2. Náuseas 3. Mareo 4. Exantema cutáneo 5. Dolor en sitio de inyección
Colesterol de baja densidad LDL	Lipoproteína de baja densidad, encargada de transportar nuevo colesterol desde el hígado a todas la células de nuestro organismo.	Colesterol de baja densidad, el cual se puede acumular en las paredes de las arterias, lo que genera su endurecimiento y estrechamiento, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.	Cuantitativa	Continua	1. Cuantificación en mg/dL

## 10. ESTRATEGIA DE TRABAJO

El presente estudio se sometió a evaluación por el Comité de Ética y el Comité Local de Investigación. Una vez autorizado, se realizó durante los siguientes 6 meses, la siguiente estrategia de trabajo:

- Se incluyó a todos los derechohabientes mayores de 40 de edad que acudieron a la consulta del hospital general de zona número 20, asignada al servicio de cardiología, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla, a partir del año 2023.
- Se les invitó a participar dando una explicación clara y detallada del proyecto.
- Al aceptar, se les proporcionó una Carta de Consentimiento Informado, la cual fue firmada, por el propio paciente.
- Antes de iniciar el tratamiento, se proporcionó un instrumento de recolección de datos y se realizó un perfil lipídico completo el cual incluyó colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, así como pruebas de funcionamiento hepático que incluía bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, albumina, AST, ALT, sin datos relevantes que ameritaran una segunda toma respecto a las funciones hepáticas; en el Hospital General de Zona Núm. 20.
- Al contar con los resultado, se valoró a los pacientes con los criterios de inclusión para iniciar el tratamiento.
- El tratamiento fue el siguiente, atorvastatina a dosis de 20 mg una vez al día vía oral y e inicio de evolocumab a dosis de 140 mg cada 2 semanas inyección vía subcutánea, en la parte superior del brazo. Se indico alternar las zonas de inyección ya sea en el

abdomen o muslo, y se recomendó quitar aquellas en donde la piel presentara, equimosis, dolor a la palpación, induración o eritema.

- Se dio seguimiento vía telefónica, durante la primer semana posterior al inicio del tratamiento, preguntando de forma intencionada efectos secundarios en relación con el medicamento, que pudiera poner en riesgo la salud del paciente, destacando solo dolor en el sitio de inyección, indicando alternar la área anatómica; aunque se han realizado estudios como el OSLER (OSLER 1 y 2), donde se demostró la seguridad del fármaco.
- Posteriormente, en la semana 4 y 8 de iniciar el tratamiento, en la consulta externa, se valoró el colesterol LDL; además de solicitar información sobre el estado de salud que presentaban en ese momento, determinando efectos favorables y no favorables.

## **11. RECOLECCIÓN DE DATOS**

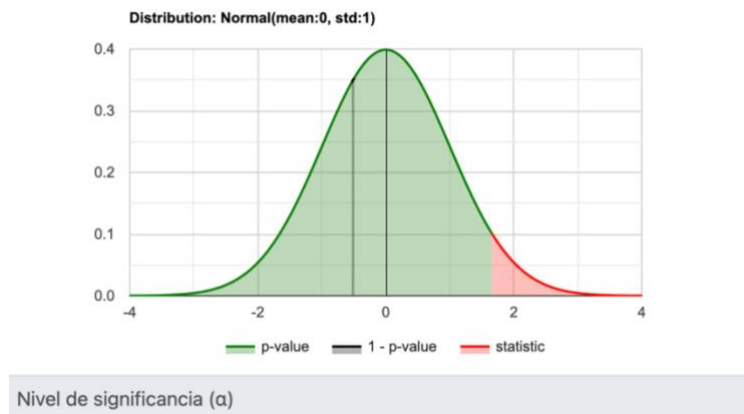
- Se entrevisto al paciente cotejando la información respecto a su diagnóstico de dislipidemia y comorbilidades; se analizó el expediente electrónico, con especial énfasis en notas previas sobre si el paciente cumplía con los criterios de inclusión; además del análisis de laboratorios y cuantificación de LDL para su posterior interpretación.

## 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo, para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central, para variables cualitativas se utilizaron proporciones y desviación estándar. Se analizó la distribución de normalidad mediante Shapiro Wilk debido al tamaño de nuestra muestra, menor a 50.

De acuerdo a las pruebas de normalidad Shapiro-Wilk, tenemos que la distribución fue normal, ya que respecto al colesterol de baja densidad inicial tuvimos un valor significativo de 0.698; dado que el valor  $p > \alpha$  se acepta a  $H_0$ , es decir aceptamos la premisa de que las variables tenían una distribución normal.

El estadístico de prueba W es igual a 0,9729, que se encuentra en la región de aceptación del 95%: [ 0,922, 1 ].



Con base en el resultado de la prueba de normalidad se utilizó T pareada para la comparación de LDL a las 4 y 8 semanas, posteriores al inicio del tratamiento.

Se realizó el análisis a través de SPSS v 25 y EXCEL. EPIDAT se utilizó para el cálculo de tamaño de muestra.

## **13. LOGÍSTICA**

### **13.1. Recursos humanos**

Dr. Fernando Arthur Aguirre, Médico Especialista en Cardiología. Adscrito al Hospital General de Zona número 20

Dra. Eugenia Montserrat Ramales Montes, Médico Especialista en Dermatología adscrita al Hospital General Regional número 36.

Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez, Médico Especialista en Epidemiología adscrito al Hospital General Regional número 36.

Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón Residente de Medicina Interna del Hospital General de Zona número 20.

### **13.2 Recursos materiales.**

Se contó con las instalaciones de la unidad médica, material bibliográfico, biblioteca, equipo de cómputo, impresora, internet y paquete de análisis estadístico SPSS v.25, EXCEL y EPIDAT.

### **13.3. Recursos financieros**

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los investigadores.

### **13.4. Factibilidad**

La presente investigación fue factible dado que se contó con los insumos materiales (química sanguínea, medicamentos atorvastatina y evolocumab) y humanos suficientes, así como la infraestructura necesaria donde se llevó a cabo la investigación (Hospital General de Zona número 20). Este estudio servirá como

preámbulo a nuevas investigaciones y seguimiento de nuestra población derechohabiente.

#### **14. ASPECTOS ÉTICOS**

La bioética se refiere al estudio metódico de la conducta humana en el cuidado de la salud y en ámbito de las ciencias de la vida, la cual se encarga de examinar principios morales y los valores. El presente estudio está sujeto bajo las normas éticas que protegen la salud y los derechos individuales, así como las que promueven el respeto a todos los seres humanos. Existen poblaciones que participan en investigación son vulnerables y por ello necesitan protección especial; abarcando a los que no pueden otorgar o rechazar un consentimiento por sí ellos mismos y a los de influencia indebida o que son vulnerables a coerción.

Este estudio se sometió la aprobación del Comité de *Ética en Investigación* 2108 del instituto mexicano del seguro social, en Puebla, sede del estudio. Con el propósito de garantizar la confidencialidad de los pacientes, no se usaron nombres de los pacientes u otro tipo de identificadores personales, sólo se manejaron los números de afiliación y/o de expedientes clínicos para la recolección de datos, pero se omitieron del análisis, resultados y conclusiones.

El presente estudio percibió los principios dictaminados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada en la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, África, octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM,

Edimburgo, Escocia, octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, octubre 2008. Propuesta de primicias éticas que ayudan a guiar a los médicos y a personas que realizan investigación médica en humanos e instaura el deber médico para entablar y cuidar la salud de las personas, los conocimientos y la conciencia del médico. Asimismo se apegó a las normas éticas establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud respecto a la Investigación para la Salud en su Título Primero (Disposiciones Generales) apartado II, artículo 3º, al conocimiento de las relaciones entre las causas de práctica médica, enfermedad y estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), capítulo I, artículo 13º (en donde en la investigación, el ser humano en estudio, deberá sobresalir el criterio de la protección de su bienestar y derechos, así como respeto a su dignidad); considerando también el artículo 16, en donde se protegió la privacidad de los individuos sujetos de estudio.

**REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD:** La Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA3-2012, instaura criterios normativos de carácter metodológico, administrativo y ético que en concordancia con el reglamento en materia de investigación para la salud y la Ley General de Salud, son de forma irrevocable para la salud, así como para solicitar la autorización proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en humanos de medicamentos, de protocolos, en los cuales no se tenga evidencia científica necesaria para su eficiencia terapéutica o de rehabilitación. Por

lo que se consideran los siguientes artículos. 4.3, 4.11, 5.5, 5.6, 5.8, 5.9, 5.11, 5.12, 6.1, 6.2, 7, 7.1, 7.3, 10, 11, 12 y 17.

En relación con el Reglamento de la Ley General en Salud, acorde a la investigación, que establece los principios y lineamientos que deberán someterse las investigaciones tecnológicas y científicas evocadas a la salud, de la cual se toman en cuenta al artículo 13, en donde prevalece el criterio del respeto a la dignidad, protección de los derechos y el bienestar de los sujetos de estudio. Con respecto al artículo 14, el estudio de investigación se deberá apegar a las fracciones I, IV, V, VI, VII y VIII. En cuanto al artículo 16, se protegió la privacidad del sujeto de estudio, así como su confidencialidad de acuerdo a los datos que proporciono.

Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico, establece los criterios científicos, tecnológicos, éticos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, archivo, manejo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico considerando los artículos del 5.1 al 5.14.

De acuerdo a este Reglamento, títulos del 1er al 6to y 9no de 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de informes técnicos y proyectos de investigación en las instituciones de atención a la Salud. En el Artículo 17: Se tomo en cuenta como riesgo de la investigación a la posibilidad de que el sujeto de investigación sufriera daños como consecuencia ya sea de forma inmediata o tardía del estudio. **El presente protocolo de estudio se consideró como una investigación con riesgo mínimo:** Estudios prospectivos donde se utiliza el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamientos, entre los que se consideran: extracción de sangre por punción venosa en gente adulta con adecuada salud, con frecuencia máxima de 2 veces por semana y con un volumen no mayor de 450 mL que se definen en el artículo

65 de dicho Reglamento. En el Artículo 18: El investigador principal cancelaría la investigación de inmediato, en caso de hubiera riesgo o daño a la salud del sujeto de investigación. También se consideró suspender de inmediato la investigación cuando el sujeto así lo hubiera requerido.

**DECLARACIÓN DE HELSINKI:** en base a la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para la investigación en salud humanos con última revisión en 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en el mes de octubre 2013. En su Artículo 100: La investigación en humanos se llevó a cabo conforme a las siguientes bases:

I. Se adaptó a los principios éticos y científicos, que justifican la investigación médica, en especial en lo que se refiere a la posible contribución de problemas de salud y su solución, y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Se realizó, de acuerdo a que el conocimiento que se pretendía conseguir no se podía obtener por otros métodos y de manera eficaz;

III. Se efectuó en la seguridad de que no se expuso a riesgos ni daños innecesarios al sujeto de estudio;

IV. Se contó con un consentimiento informado de forma escrita por parte del sujeto de investigación o del representante legal en caso de que exista incapacidad legal, una vez que se informó de los objetivos de la experimentación y de las posibilidades respecto a las consecuencias ya sean positivas o negativas para su salud;

V. Se realizó por parte de profesionales en la salud en instituciones médicas que se guiaron bajo la observación y vigilancia de autoridades sanitarias capacitadas.

VI. El profesional responsable debería terminar la investigación en cualquier momento si percibía la presencia de riesgos que con llevaran lesiones graves, discapacidades o incluso llegar a la muerte del sujeto de investigación;

VII. Fue responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar ayuda médica al sujeto de investigación en caso de que hubiera sufrido daños, si estuviese en relación con la investigación, sin depreciación de la indemnización que legalmente corresponda.

**CÓDIGO DE NÜREMBERG:** Un experimento se deberá realizar con la finalidad de conseguir resultados prolíferos para el bien de una sociedad que no sean factibles mediante otros métodos o medios de estudio y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

**INFORME DE BELMONT:** Es muy importante distinguir entre investigación sobre comportamiento y biomédica, por una parte, y por otra, la práctica de una terapia aceptada; para saber qué actividades se someterán a revisión para protección de los sujetos de investigación. La distinción entre investigación y práctica se diferencia porque frecuentemente ambas se dan de manera conjunta (como en investigaciones que fueron diseñadas para evaluar las terapia) y también, porque con periodicidad se llama "experimental" a un alejamiento notable de la práctica estándar, sin haber definido adecuadamente los términos "investigación" o "experimental".

Para finalizar, en esta investigación los individuos fueron tratados como personas autónomas, explicándoles las características del estudio e informándoles que fue registrado y aprobado ante el CLIS y que la decisión de participar fue de forma libre y voluntaria, haciendo hincapié en que podían retirarse del estudio en el momento que así lo desearán, dando a conocer las razones si así hubiese sido su decisión, la cual hubiera sido respetada en su integridad; una vez aceptado, sus datos fueron manejados con confidencialidad, exponiendo que su participación ayudo la obtención de nuevos conocimientos en beneficio de sí mismo y de los demás pacientes y que, en conforme se llevó el estudio, podrían solicitar la información actualizada.

Cumpliendo así con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont, la enmienda de Tokio, y Códigos y Normas Nacionales e Internacionales vigentes para las buenas prácticas de la investigación clínica,

## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### “ANÁLISIS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD EN LOS PACIENTES CON DISLIPIDEMIA TRATADOS CON ATORVASTATINA MÁS EVOLOCUMAB”

Actividades	Primer mes	Segundo mes	Tercer mes	Cuarto mes	Quinto mes	Sexto mes
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Redacción del protocolo	X					
Aprobación del protocolo		X	X			
Recolección de información				X	X	
Análisis de datos					X	
Escrito final y publicación						X

## 16. RESULTADOS

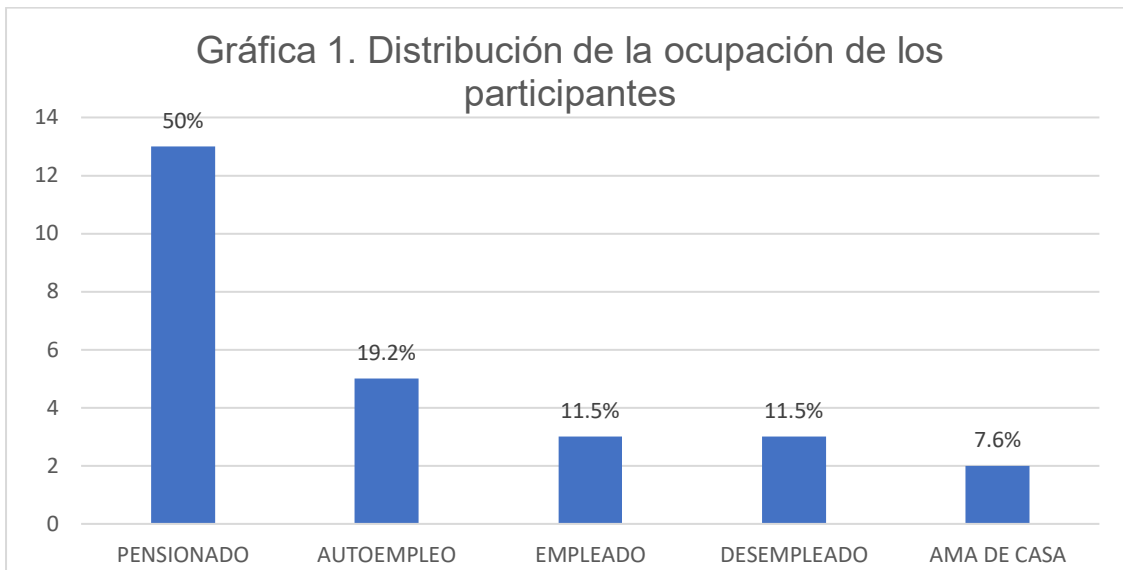
Se analizó la información de 26 pacientes de los cuales más del 50% eran del sexo masculino. *Tabla 1.*

Tabla 1. Distribución por sexo		
Variable	Núm. de pacientes	Porcentaje
Hombre	20	76.9
Mujer	6	23.1

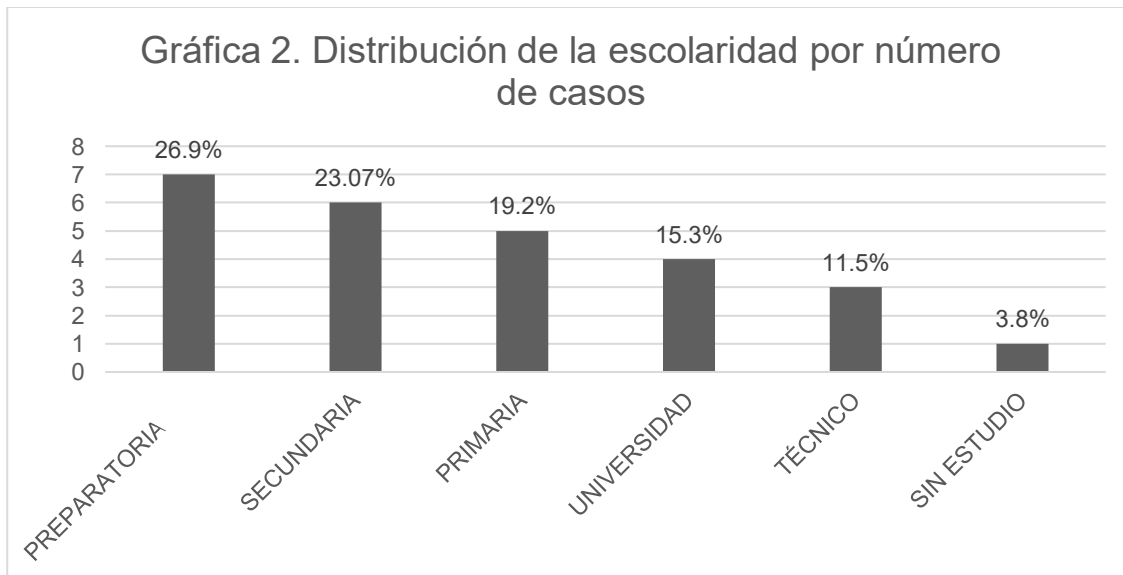
Con respecto a la edad de los pacientes, la mínima fue de 42 años, la máxima de 84 años; el peso promedio de los pacientes fue de 77.31kg y el IMC varió de 25.6 a 40 tal como se muestra en la *Tabla 2.*

Variable	Media	Mediana	Moda	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Edad	60.35	60.5	48	10.96	42	84
Peso	77.31	78	78	10.01	57	100
Talla	1.6	1.6	1.5	0.09	1.4	1.74
IMC	30.26	29.42	30.7	3.72	25.6	40

En este estudio 50% de los pacientes eran pensionados y 7.6% amas de casa. *Gráfica 1.*



El grado máximo de escolaridad fue la universidad 15.3% (4), el grado mínimo fue la primaria 15.3% (4) y en un paciente se reportó sin ningún grado de estudios pero era alfabeto, *Gráfica 2.*



En la *tabla 3* se observan las comorbilidades de los pacientes incluidos en este estudio. La hipertensión y el sobrepeso fueron los más frecuentes.

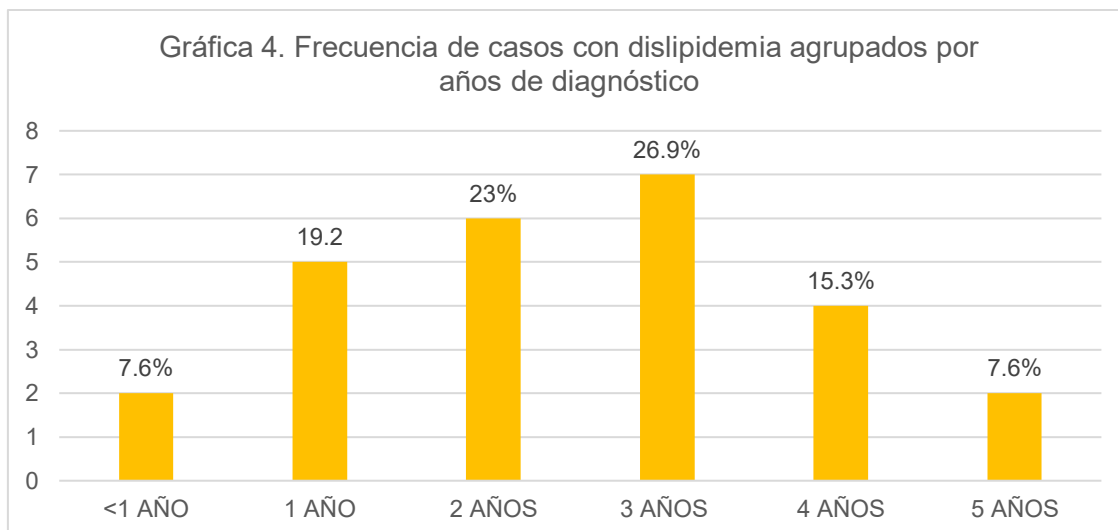
Tabla 3. Distribución de comorbilidades presentes en los pacientes en tratamiento con Evolocumab		
Variable	Núm. de pacientes	Porcentaje
Hipertensión	19	73.1
Sobrepeso	14	53.8
Obesidad	12	46.2
Diabetes	13	50
ICC <sup>a</sup>	5	19.2
Cardiopatía isquémica crónica	5	19.2
Evento cerebrovascular isquémico	2	7.7

a. ICC: insuficiencia cardiaca crónica

El tabaquismo fue positivo en 7 de nuestros pacientes 26.9%, *Tabla 4*.

Tabla 4. Distribución de tabaquismo de los participantes del estudio.		
Tabaquismo	Núm. de pacientes	Porcentaje
Si	7	26.90
No	19	73.1

Respecto al tiempo de evolución con dislipidemia, la mayor frecuencia reportada fue de 3 años, en 7 pacientes (26.9%). *Gráfica 4*.



De nuestros 26 pacientes, el valor inicial de LDL fue en promedio de 139.84 mg/dl, la desviación estándar de 17.48, el valor mínimo de 110 y el valor máximo de 180 mg/dl.

A las 4 semanas y 8 semanas de iniciar el tratamiento se llevó a cabo el control de LDL.

Los valores se muestran en la *Tabla 5*.

**Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de colesterol de baja densidad a las cuatro y a las ocho semanas posteriores al inicio del tratamiento.**

Variable	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
LDL <sup>a</sup>	139.84	138	17.48	110	180
LDL <sup>a</sup> 4 semanas	101.38	101	17.81	72	145
LDL <sup>a</sup> 8 semanas	68.42	66.5	10.98	49	93

a.LDL: colesterol de baja densidad

Una semana después del inicio del tratamiento con evolocumab, se dio seguimiento por vía telefónica, preguntando intencionadamente por efectos secundarios, mismos que se presentaron, en 2 pacientes, con dolor en el sitio de inyección, dando la recomendación de alternar el sitio anatómico de la inyección. Ningún paciente abandonó el tratamiento por eventos relacionados con la aplicación del medicamento.

En nuestros 26 pacientes, los resultados obtenidos a las 4 y 8 semanas de iniciar el tratamiento con atorvastatina y evolocumab, de acuerdo a t pareada para muestras dependientes demostrado que hay una diferencia estadísticamente significativa antes y después de iniciar el tratamiento con  $t=26.02$  y  $t=37.31$  respectivamente,  $p < 0.001$ .

Respecto a la reducción de colesterol LDL fue de un 27.5% a las 4 y 51.07% a las 8 semanas, para una reducción absoluta media de 38.54 mg/dl y 71.42 mg/dl, a una media de 101.3 mg/dl y 68.42 mg/dl respectivamente

**Tabla 6. Prueba t a las 4 semanas iniciado el tratamiento**

	t	P
LDL <sup>a</sup> INICIAL - LDL 4 SEMANAS	26.02	<.001

**Prueba t a las 8 semanas iniciado el tratamiento**

	t	P
LDL <sup>a</sup> INICIAL - LDL 8 SEMANAS	37.31	<.001

a.LDL: colesterol de baja densidad

## 17.DISCUSIÓN:

En el programa OSLER (Combinación de los estudios OSLER-1 y OSLER-2 de 2011 a 2014), la media de colesterol LDL inicial fue de 120 mg/dl, obteniendo a los 12 semanas de seguimiento con evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) más terapia con estatinas (atorvastatina/rosuvastatina/simvastatina) vs solo terapia estándar mediante estatinas (atorvastatina/rosuvastatina/simvastatina), una reducción de colesterol LDL en un 61% (intervalo de confianza IC del 95%, 59 a 63%; P <0.001), para una reducción absoluta media de 73 mg/dl a una media de 48 mg/dl.

En nuestro estudio, la media de colesterol LDL inicial fue de 139.84 mg/dl, obteniendo a las 4 semanas y 8 semanas de seguimiento con evolocumab más terapia estandar, una reducción de colesterol LDL de un 27.5% y 51.07% respectivamente, para una reducción absoluta media de 38.54 mg/dl y 71.42 mg/dl, a una media de 101.3 mg/dl y 68.42 mg/dl respectivamente; aparentemente menor al estudio OSLER, sin embargo este conto con otros estudios de extensión y el seguimiento fue por 12 semanas y se mantuvo hasta 11.1 meses, a diferencia del nuestro donde se evaluo la medición de LDL a las 4 y 8 semanas.

En el estudio OSLER la edad media de los pacientes fue de 58 años, un 70.1% estaban recibiendo estatinas al inicio del ensayo, y un 80.4% tenia al menos un factor de riesgo cardiovascular; respecto a nuestro estudio la edad media de nuestros pacientes fue 60.35 años, y dentro de los criterios de inclusión debían estar recibiendo atorvastatina.

Como hallazgo secundario, fue notable también una disminución de colesterol, cuyo promedio inicial fue de 230.46 y a las 8 semanas de 139.5. También el valor promedio inicial de triglicéridos fue de 285.15 y a las 8 semanas 169.53.

Por otra parte, considerando que la respuesta a la combinación de una estatina (atorvastatina) con anticuerpo monoclonal hipolipemiante (evolocumab), fue más del 50% en la reducción de las cifras del colesterol de baja densidad (LDL); tenemos que 20 de nuestros pacientes obtuvieron esta respuesta en 76.9% versus 23.1% en donde no se logró esta reducción significativa.

Cabe destacar que aunque no fue un hallazgo intencionado, al considerar la escala SCORE para la estratificación de riesgo cardiovascular, en donde los objetivos planteados para riesgo bajo a moderado el LDL debe ser <115 mg/dl, para riesgo alto <100 mg/dl y para riesgo muy alto LDL <70 mg/dl; en nuestro estudio 17 pacientes se encontraban en riesgo moderado (65.4%), 8 pacientes en riesgo algo (30.8%) y un paciente en riesgo muy alto (3.8%), de los cuales los 26 pacientes 100 % lograron obtener los objetivos planteados para disminución de riesgo cardiovascular, lo que de no llevar un adecuado control, en un futuro podría ocasionar mayores complicaciones como infarto agudo al miocardio, eventos cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca, lo cual reduce costos de salud, mediante la prevención.

Aunque existen otros estudios que son parte de los ensayos principales con extensión a OSLER 1 y OSLER 2, no cumplen con las características sentadas en nuestro estudio, por lo que no se consideraron para su análisis y comparación, ya que en algunos como el MENDEL-2 inicialmente se evalúa evolocumab en pacientes sin ningún tratamiento, otros como LAPLACE-2 se incluye pacientes con riesgo cardiovascular moderado a muy alto con o sin uso de estatinas, o el estudio GAUSS-2 en los que el tratamiento complementario a evolocumab fue mediante ezetimiba ante intolerancia de estatinas u otros estudios en donde fue necesario el uso de placebo.

Las limitaciones del presente estudio fueron: el tamaño de la muestra, la cual es pequeña y el tiempo de seguimiento, por lo que se invita a los futuros investigadores a dar seguimiento al presente estudio para enriquecerlo.

## **18. CONCLUSIÓN:**

Con base en los resultados obtenidos en esta investigación se concluye que sí hay una reducción significativa ( $p < 0.001$ ) del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab.

Proponemos para los derechohabientes, continuar con el tratamiento Evolocumab más terapia estándar, ya que hay una adecuada correlación con la disminución de la cuantificación de los niveles de colesterol LDL.

## 19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Real J, Ascaso J. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clin Invest Arterioscl. 2020;33:3-9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>. Consultado 4 junio 2021.
- 2.- Candás B, Pocoví M, Romero C et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Rev. Lab. Clin. 2019;12:21-33. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.03.001>. Consultado 4 junio 2021.
- 3.- World Health Organization. WHO Mortality Database. Disponible en: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>. Consultado 1 diciembre 2020. Consultado 4 junio 2021.
- 4.- Davidson M. Dislipidemia (Hiperlipidemia). Manual MSD. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-los-l%C3%ADpidos/dislipidemia#>. Consultado 5 junio 2021.
- 5.- Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez C et al. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain. Atherosclerosis. 2019;287:89–92. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.905>. Consultado 5 junio 2021.
- 6.- Gaxiola E, Magdaleno C. Xantomas eruptivos como manifestación inicial de dislipidemia. Presentación de un caso. Rev Med UAS. 2007;11:56-60. <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas>. Consultado 5 junio 2021.
- 8.- De Santilana S, Medrano M, Torres R et al. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de DISLIPIDEMIAS (HIPERCOLESTEROLEMIA) en el adulto. 2009. Pp.1-68.

<http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-233-09/ER.pdf>. Consultado 15 marzo 2021. Consultado 6 Junio 2021.

9.- Grundy S, Stone N, Bailey A et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circ.* 2019; 139:1082-1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>. Consultado 6 junio 2021.

10.- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1093-1103. Consultado 6 junio 2021.

11.- Miranda J, Botet J. terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: de las estatinas a los inhibidores de PCSK9. Necesidades no cubiertas. *Clín. Investig. Arterioscler.* 2021;33:46-52. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.005>. Consultado 6 junio 2021.

12.- Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9(2):76-91. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.76>.

13.- Steffens D, Bramlage P, Scheeff C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019;20:35-47. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1677604>. Consultado 11 junio 2021.

14.- Koren M, Sabatine M, Giugliano R et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *JACC.* 2019;74(17):2147-2149. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>. Consultado 11 junio 2021.

15.- Hirayama A, Yamashita S, Ruzza A et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Among Japanese Patients — Final Report of the OSLER Open-Label Extension Studies —. *LBCT*. 2019;83(5):971-977. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0139>. Consultado 11 junio 2021.

16.- Bonaca M, Nault P, Giugliano R et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circ*. 2018;137:338–350 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>. Consultado 11 junio 2021.

17.- Murphy S, Pedersen T, Gaciong Z et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular DiseaseA Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):613-619. <https://10.1001/jamacardio.2019.0886>. Consultado 12 junio 2021.

18.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha® ) en hipercolesterolemia. 2020;2:1-11.

[https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf?x98091](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf?x98091) . Consultado 12 junio 2021.

19.- Silbernagel G, Steiner L, Hollstein T et al. The interrelations between PCSK9 metabolism and cholesterol synthesis and absorption. *JLR*. 2019;60(1):161-167. <https://doi.org/10.1194/jlr.P088583>. Consultado 12 junio 2021.

20.- López J, Castro A, Dalmau R. 50 años de avances en cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia: la revolución continúa. Una historia resumida. La inhibición de la


PCSK9 y su desarrollo clínico. Rev Esp Cardiol Supl. 2017;17(A):10-15.  
<https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S1131358719300111>. Consultado 18 junio 2021.

21.- Sabatine M, Giugliano R, MD, Wiviott S, et al. Eficacia y seguridad de evolocumab en la reducción de lípidos y eventos cardiovasculares. N Engl J Med 2015; 372: 1500-1509.2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1500858>. Consultado 26 junio 2021.

22.- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Boletín ANMAT. 2019;821:1-54.  
2021.[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Julio\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_5973-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2019/Dispo_MSYS_5973-19.pdf). Consultado 26 junio 2021.

## 20. ANEXOS

### ANEXO 1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p><b>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)</b></p>
Nombre del estudio:	<b>“Análisis de la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab”</b>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla. 2023.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado derechohabiente, por este medio se le invita a participar en el presente estudio llamado: evaluación la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab. Este estudio tiene la finalidad de saber cuánto disminuyen las cifras de “grasa mala” o conocida como colesterol de baja densidad, en sangre utilizando la combinación de los medicamentos atorvastatina y evolocumab.
Procedimientos:	A usted, se le agregara a su tratamiento habitual con atorvastatina, el medicamento de evolocumab, el cual se administrara de forma inyectable, por debajo de la piel en la parte superior del brazo izquierdo. Posterior esperaremos a las 4 y 8 semanas, para tomar una muestra, mediante un pequeño pinchazo en uno de sus dedos, para que mediante una maquina especializada, observemos cuales son las cifras de “grasa mala” en sangre.
Posibles riesgos y molestias:	Los riesgos o molestias que usted puede tener son los propios efectos que producen los medicamentos que estará tomando en casa: agruras, dolor muscular o articulaciones, dolor de cabeza, dolor en la zona de aplicación del medicamento inyectable, granos o moretones en la piel, sequedad de boca, mareo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con su apoyo y participación usted tendrá el beneficio de reducir sus niveles de grasa y el riesgo enfermedades del corazón, así como también ayudará con una mejora en la calidad de la atención médica de los pacientes que tienen diagnóstico de dislipidemia, incluyéndose usted y su familia o personas conocidas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted quiere, al finalizar el estudio se le proporcionará una copia de los resultados obtenidos, el cual deberá solicitar a los investigadores responsables de este estudio, así como, si los resultados de este estudio son favorables para el medicamento atorvastatina más evolocumab, se podrá otorgar este tratamiento a los pacientes con diagnóstico de dislipidemia.
Participación o retiro:	Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento que lo decida, teniendo la seguridad de que no habrá ningún tipo de repercusión en los servicios que le brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social a Usted y a su familia.
Privacidad y confidencialidad:	Tenga Usted por seguro que mantendremos la confidencialidad y privacidad de sus datos que nos proporcionó. No daremos a conocer ningún dato personal si no es bajo su propia autorización.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se revise mi laboratorio y/o expediente para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la información para este estudios y estudios futuros, conservando sus datos hasta por \_\_\_\_ años tras lo cual se destruirá la misma.

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

Investigadora o Investigador

Dr. Fernando Arthur Aguirre / Médico Cardiólogo adscrito al Hospital General de Zona número 20 /

Responsable:

fernarthur@hotmail.com/ Matrícula: 99315004 / Teléfono Celular. 2221623688

Colaboradores:

Dra. Eugenia Montserrat Rames Montes, Medico Dermatóloga adscrita al Hospital General Regional número 36 / montseramales@gmail.com/ Matrícula: 99223936 / Teléfono Celular:2221732782

Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez, Médico epidemiólogo adscrito al Hospital General Regional número 36 / cuauhtemoc.floresm@imss.gob.mx/ Matrícula: 98376056 / Teléfono Celular: 2228626534

Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón Residente De Medicina Interna del Hospital General de Zona número 20 / and\_navpal@hotmail.com/ Matrícula: 97225528 / Teléfono Celular:2228984952

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 21088 del H.G.Z. 20 del IMSS. Avenida Fidel Velázquez 4211, Col. Infonavit La Margarita, Puebla, Puebla, C.P.: 72560, correo electrónico: cei21088pue@gmail.com

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

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

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

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

**Clave: 2810-009-013**

## ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Puebla, Puebla. 2022

A quien corresponda

PRESENTE:

Nosotros, Dr. Fernando Arthur Aguirre, Dra. Eugenia Montserrat Ramales Montes; Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez, Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón, hacemos constar, en relación con el protocolo No. \_\_\_\_\_ titulado: "análisis de la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab"

Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.

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 (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México 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.

Atentamente

Nombre y firma

Navarro Palemón Andrés Antonio  
Mat 4722528

Nombre y firma

Dra. Eugenia Montserrat Ramales Montes  
DERMATÓLOGA  
Céd. Prof.: 4389938  
Mat.: 99227936

Nombre y firma

Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez  
EPIDEMIOLOGO  
Céd. Esp. 16216595  
IMSS Mat. 98376056

Nombre y firma

Dr. Fernando Arthur Aguirre  
CARDIOLOGO  
Céd. Esp. 6880382  
IMSS Mat. 99315004

## ANEXO 3. CARTA DE NO INCONVENIENTE



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE VINCULACIÓN INSTITUCIONAL  
Y EVALUACIÓN DE DELEGACIONES  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20 "LA MARGARITA"  
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Puebla, Puebla a 15 de Diciembre de 2022.

Of N° 2010200200/ENS/2180/2022

A quien corresponda

Asunto: Carta de no inconveniente

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que los investigadores:

- Dra. Eugenia Monserrat Ramales Montes. Asesor Metodológico. Médico Especialista Dermatóloga con Maestría en Ciencias médicas e investigación. Hospital General Regional No.36. Matricula 99223936.
- Dr. Cuauhtémoc Flores Martínez. Asesor Metodológico. Médico Especialista en Epidemiología. Hospital General Regional No. 36. Matricula 98376056.
- Dr. Fernando Arthur Aguirre. Asesor Experto. Médico Especialista Cardiólogo. Hospital General de Zona No. 20. Matricula 99315004.
- Dr. Andrés Antonio Navarro Palemón. Investigador Asociado. Médico Residente de Medicina Interna. Hospital General de Zona No. 20. Matricula 97225528

Pueden llevar a cabo la investigación derivado del protocolo titulado "Análisis de la reducción del colesterol de baja densidad en los pacientes con dislipidemia tratados con atorvastatina más evolocumab".

Respetando en todo momento la privacidad y el resguardo de información del paciente apeándose a las buenas prácticas clínicas de investigación.

Sin otro particular, le reitero la seguridad de mis respetos.

Atentamente  
"Seguridad y Solidaridad Social"


  
Dra. Miriam del Rocío Báez García  
Directora del Hospital General de Zona No. 20

Avenida Fidel Velázquez No.4211 Unidad Habitacional la Margarita C.P 72560, Puebla, Puebla  
Teléfono: (222) 2338877 www.imss.gob.mx



Ricard  
2022 Flore  
Año de Magón  
SECRETARÍA DE LA SALUD

## ANEXO 4. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b>			
<b>“ANÁLISIS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD EN LOS PACIENTES CON DISLIPIDEMIA TRATADOS CON ATORVASTATINA MÁS EVOLOCUMAB”</b>			
<b>Nombre:</b>		<b>Fecha:</b>	<b>Género:</b> M F
<b>NSS:</b>			<b>Edad:</b>
<b>Frecuencia cardiaca lpm</b>	<b>Tensión arterial mmHg</b>	<b>Frecuencia respiratoria rpm</b>	<b>Temperatura °C</b>
<b>Peso Kg</b>	<b>Talla metros</b>	<b>IMC</b>	
<b>Antecedentes personales no patológicos:</b>			
<b>Antecedentes personales patológicos:</b>			
<b>Historia cardiovascular:</b>			
<b>Criterios operacionales para dislipidemia:</b>		<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Tiempo de evolución:</b>		<b>Años Meses</b>	
<b>Riesgo cardiovascular :</b>		<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Tratamiento con atorvastatina:</b>		<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Paraclínicos previo al tratamiento con evolocumab:</b>			
<b>Colesterol total</b>		<b>HDL</b>	
<b>LDL</b>		<b>VLDL</b>	
<b>Triglicéridos</b>		<b>Bilirrubina total</b>	
<b>Bilirrubina directa</b>		<b>Bilirrubina indirecta</b>	
<b>AST</b>		<b>ALT</b>	
<b>Albumina</b>			
<b>Paraclínicos posterior al tratamiento con evolocumab:</b>			
<b>Colesterol total</b>		<b>HDL</b>	
<b>LDL</b>		<b>VLDL</b>	
<b>Reducción de C-LDL en tratamiento con atorvastatina más evolocumab:</b>			
<b>Efectos secundarios del tratamiento con atorvastatina más evolocumab</b>			