



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE PUEBLA**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**“Estudio del Efecto Cardioprotector de la Citicolina  
Intravenosa en un Modelo Porcino de Daño por  
Isquemia/ Reperfusión. Asociación entre  
marcadores de Inflamación y daño por  
reperfusión”**

**Lugar donde se realizó la investigación:**

Laboratorio de Medicina Traslacional de la Unidad de Investigación  
UNAM. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Ciudad de  
México, México.

Elaborado por:

**YESENIA SARAHI GARCÍA AVILA - MATRÍCULA 909094**

**Tutor:**

Dr. Felipe Alonso Massó Rojas. Investigador Nacional Nivel 1.

**Puebla, Puebla.**

**Abril 2022**



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	4
<b>Respuesta Inmune en el Infarto Agudo al Miocardio con elevación en el segmento ST (IAMEST)</b> .....	5
<b>Respuesta Inmune Innata en el Infarto Agudo al Miocardio con elevación en el segmento ST (IAMEST)</b> .....	5
<b>Daño por Isquemia-reperfusión</b> .....	8
<b>Acondicionamiento Isquémico</b> .....	9
<b>Integridad de la Membrana Plasmática</b> .....	10
<b>La citicolina en estudios clínicos</b> .....	10
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	11
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	12
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	12
<b>HIPÓTESIS</b> .....	12
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	12
<b>General</b> .....	12
<b>Específicos</b> .....	12
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	13
<b>VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN</b> .....	15
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	15
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	16
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	16
<b>VALORACION DE MUESTRAS</b> .....	17
<b>Valoración de la respuesta Inflamatoria</b> .....	17

<b>Valoración del tamaño del infarto .....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>Grafica 1.- Concentración de PCR en pg/mL en periodo de daño por Isquemia/ Reperusión en comparación con la media entre el grupo control y el grupo experimental. ....</b>	<b>19</b>
<b>Grafica 2.- Concentración total de Troponina I de Alta Sensibilidad en pg/mL en el periodo de daño por isquemia/ Reperusión entre el grupo control de la media y el grupo experimental. ....</b>	<b>20</b>
<b>Grafica 3.- Determinación del área de infarto en cm2 entre el grupo control y el grupo experimental. ....</b>	<b>21</b>
<b>Determinación del área de infarto en cm2 mediante el programa de IMAGEJ con los cortes macroscópicos del tejido cardiaco entre el grupo control y el grupo experimental. .....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>22</b>
<b>DESGLOSE FINANCIERO .....</b>	<b>29</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>37</b>

## **INTRODUCCIÓN**

El Infarto Agudo al Miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en el mundo, en hombres y mujeres. A pesar de la terapia de reperfusión, las complicaciones incluyendo mortalidad, permanecen significativas. Se considera que la respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio es la principal causa de daño por isquemia/ reperfusión [1], generada principalmente por una respuesta inmune innata, porque a pesar de restablecer el flujo sanguíneo en tiempo óptimo se ha demostrado que también induce a más daño celular, debido a la inflamación que produce el daño por isquemia reperfusión, sin embargo, muchas terapias contra el daño por reperfusión se han ensayado con éxito en modelos animales (distintos tratamientos farmacológicos o formas de condicionamiento cardiaco), pero no han demostrado eficacia en su aplicación clínica. La medicina regenerativa ha sido particularmente importante en el terreno cardiovascular, y su desarrollo exige mayores pruebas preclínicas posibles. El continuo perfeccionamiento de estos modelos animales persigue encontrar el modelo perfecto, aquel que produzca cada una de las características que observamos en la biología y la patología humana [2]. Por lo que en el presente proyecto se inserta en la necesidad de poner a prueba la estrategia de postcondicionamiento, administrando citicolina sódica trihidratada endovenosa como cardioprotector en un Modelo Porcino de daño por isquemia / reperfusión delimitando la zona de infarto, disminuyendo el grado de inflamación.

## **MARCO TEÓRICO**

Según la Organización Mundial de la Salud, el Infarto agudo al miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en muchos países en vías de desarrollo; siendo así la primera causa de muerte en adultos [3].

En el 2016 la American Heart Association (AHA) reportó en su actualización sobre estadísticas en enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, que alrededor de 15.5 millones de personas con edad igual o mayor a 20 años padecen enfermedad arterial coronaria, con un incremento para ambos sexos. Se ha estimado que aproximadamente cada 42 segundos un paciente sufre un infarto agudo al miocardio en los Estados Unidos.

A pesar de que el número absoluto de casos de enfermedad cardiovascular ha incrementado significativamente, la mortalidad ha disminuido en un 22 % en el mismo periodo de tiempo [4].

Se considera que la respuesta inflamatoria en el Infarto agudo de miocardio es la principal causa de daño por isquemia/ reperfusión. [5], generada principalmente por una respuesta inmune innata [6].

Estudios anteriores en modelos animales con infarto agudo al miocardio, mencionan que el daño por reperfusión puede ser responsable de más del 50% del tamaño final del infarto de miocardio, y se puede explicar en parte, porque a pesar de lograr una reperfusión óptima, la incidencia de muerte de los pacientes después de un infarto agudo al miocardio es alrededor del 10% y la de insuficiencia cardíaca después del infarto agudo es de alrededor 25%.

### **Respuesta Inmune en el Infarto Agudo al Miocardio con elevación en el segmento ST (IAMEST)**

El papel del sistema inmune en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se hizo evidente por primera vez cuando el patólogo alemán Rudolf Virchow sugirió en 1882 que el mecanismo que podía originar la aterosclerosis era un proceso inflamatorio. Virchow planteó que existían una serie de factores “irritantes” que eran capaces de afectar a la vasculatura de modo que esta atraía sustancias de sangre y las retenía [7]. De modo más específico, estos “irritantes” atraen a los leucocitos a la lesión aterosclerótica, posteriormente a finales de los años ochenta sugirieron los primeros trabajos que describían la presencia de células del sistema inmune en las lesiones de aterosclerosis [8, 9], desde entonces, la mayoría de investigaciones se han centrado en describir la respuesta inmune que acontece durante la formación de la aterosclerosis, pero no han prestado excesiva atención a lo que ocurre una vez un trombo se ha formado y se produce el IAM.

En el IAMEST, la oclusión de una arteria coronaria importante conduce a isquemia y potencialmente a muerte celular en toda la región anatómica irrigada por esa arteria (lo que se le conoce como área de riesgo) más pronunciada en el subendocardio. El resultado de la muerte celular dependerá en gran parte de la duración de la privación de flujo.

### **Respuesta Inmune Innata en el Infarto Agudo al Miocardio con elevación en el segmento ST (IAMEST)**

La respuesta inmune innata en el IAM se produce de modo secuencial, comenzando por los componentes humorales de la respuesta inmune innata, tales como las proteínas del complemento, las moléculas DAMPs, la generación de ROS, las citoquinas inflamatorias y las hormonas de estrés, continuando por los componentes celulares de la respuesta inmune innata como los granulocitos, neutrófilos, los monocitos y los linfocitos natural killers (NK), sin olvidar la participación de las células residentes como cardiomicitos, fibroblastos y células endoteliales que debido a sus receptores de reconocimiento de patrones moleculares también alertan al sistema inmune del daño inminente producido por el infarto.

En primer lugar, de liberación de componentes celulares y la ruptura de membranas da lugar a la activación de la cascada del complemento.

Hace más de años atrás Hill y Ward observaron la hidrólisis de la proteína del complemento C3 en el miocardio infartado e identificaron el papel que juega el complemento en la infiltración de leucocitos [10]. Durante las dos décadas siguientes, estudios experimentales mostraron que la inhibición del complemento atenuaba la respuesta inflamatoria postinfarto [11], incluso reducía el tamaño del infarto [12] sin embargo los ensayos que se realizaron posteriormente en humanos no consiguieron los mismos efectos, incluso llegaron a ser perjudiciales [13]. Mas tarde se observó que la liberación de DAMPS por las células necróticas estimulaban la activación de receptores TLR en las células del miocardio. Donde entre los 13 tipos de TLR que se conocen actualmente destaca el TLR-4 como receptor clave en la mediación de la respuesta inmune en el corazón infartado [14]. Paralelamente la producción de ROS por parte del tejido isquémico también promueve la cascada inflamatoria. Concretamente la generación de ROS activa cascadas de citoquinas y quimiocinas mediante la activación del inflammasoma, un complejo proteico receptor presente en numerosas células, entre ellas las células del miocardio infartado [15]. La formación del inflammasoma resulta en la producción de interleucina 1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), que es una citoquina proinflamatoria que dirige la expresión de otros mediadores inflamatorios durante las primeras fases del infarto [16]. Otro componente humoral de la respuesta inmune innata que no hay que olvidar son las hormonas de estrés, tales como catecolaminas y el eje angiotensina/aldosterona que también modulan la respuesta inmune, sin embargo, tienen mayor participación en los procesos reparativos y de fibrosis que tienen lugar en la fase crónica del infarto.

Los tipos celulares responsables de la iniciación de la reacción inflamatoria todavía no se han definido del todo, sin embargo, existe evidencia que indica que los fibroblastos residentes del tejido cardíaco, podrían servir de células centinela mediante la detección de isquemia y daño a cardiomiocitos y producir citoquinas inflamatorias y quimiocinas [17].

Las células microvasculares también son una fuente importante de proteínas inflamatorias, la activación endotelial y la expresión de moléculas de adhesión tales como selectinas y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) es un paso crucial para la adhesión y reclutamiento de leucocitos [18], mientras que la producción de quimioquinas por parte de las células endoteliales en la zona adyacente al infarto, también ha sido documentada en modelos experimentales de infarto [19].

Otro tipo celular con un papel potencial en la iniciación de la respuesta inflamatoria son los mastocitos cardíacos localizados de modo estratégico en el espacio perivascular, los mastocitos contienen grandes cantidades de mediadores preformados, tales como histamina o el factor de necrosis tumoral alfa (INF-  $\alpha$ ) y son capaces de sintetizar citoquinas y factores de crecimiento.

En el miocardio infartado los mastocitos se degranulan rápidamente en respuesta a la activación por el complemento, adenosina o ROS y liberan su contenido granular, contribuyendo a la iniciación de la respuesta inflamatoria post-infarto [20].

La activación de los receptores TLR, el inflamasoma y las cascadas del complemento estimulan la señalización del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF -k  $\beta$ ) en las células endoteliales y fibroblastos, lo cual promueve la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas.

La inmovilización de quimiocinas y moléculas de adhesión genera un gradiente quimiotáctico que promueve la movilización y extravasación de leucocitos al miocardio infartado, los primeros leucocitos que se encuentran en el área dañada por el infarto son los neutrófilos.

En ausencia de inflamación, los neutrófilos raramente interactúan con la pared vascular.

Una vez se dispara el estímulo inflamatorio, se promueve el rodamiento y anclaje de neutrófilos a la pared vascular por medio de moléculas de adhesión denominadas selectinas, tales como L-selectina, E-selectina y P-selectina tras el anclaje los leucocitos extravasan la pared vascular y penetran en los tejidos [21]. Para los neutrófilos, la adhesión firme requiere la activación de la

integrina  $\beta_2$ , también conocida como CD18 y que esta se una a ICAM-1. La migración transendotelial va seguida de daño directo sobre las células del parénquima mediante la liberación de productos tóxicos específicos. Las alteraciones patológicas que se asocian de modo más significativo con la acumulación de neutrófilos en el IAM sobre el daño en el miocardio y la OMV. Los neutrófilos son células grandes que se adhieren al endotelio capilar y lo obstruyen de modo que evitan la reperfusión de los capilares tras la tronbolisis o la angioplastia primaria [22]. Los neutrófilos son los primeros leucitos que se encuentran en el área dañada del miocardio infartado y son retirados del tejido miocárdico tras fagocitar los restos celulares. Por otro lado, los monocitos migran de los capilares a los espacios extravasculares y se transforman en macrófagos e incrementan en número a los neutrófilos dos a tres días tras el episodio agudo. Las citoquinas segregadas por los macrófagos estimulan la proliferación de fibroblastos y la producción colágeno y promueven los monocitos.

Los macrófagos y los monocitos sintetizan y segregan una gran variedad de factores humorales que incluyen TNF-  $\alpha$  e Interleucina 6(IL-6), que es el principal estímulo para la producción de la proteína C reactiva en el hígado. De entre todos los marcadores de inflamación estudiados en pacientes con síndromes coronarios agudos, la proteína C reactiva es el más ampliamente investigado [23]. Estudios previos han demostrado que un incremento en el número de monocitos circulantes en sangre se relacionaba con una falta de reperfusión deteriorada, además el recuento de monocitos se asocio independientemente con una recuperación de la función sistólica en 6 meses; lo cual la participación de los monocitos es muy importante en el proceso de reparación una vez que la fase hiperaguda se ha completado [24].

### **Daño por Isquemia-reperfusión**

La necrosis por isquemia reperfusión del miocardio es un evento progresivo, debido a que la lesión irreversible de los miocitos necróticos comienza en la zona subendocárdica, con la isquemia mas prolongada, la muerte celular avanza a través del miocardio para afectar a una proporción cada vez mayor del grosor transmural en la zona isquémica.

La necrosis se completa en gran parte dentro de las primeras 6 horas, en modelos experimentales y humanos, con afectación de casi todo el lecho miocárdico isquémico en riesgo irrigado por la arteria coronaria ocluida.

Tras un IAM, la necrosis repentina de un gran número de cardiomiocitos da lugar a la liberación de contenido intracelular que produce una reacción inflamatoria [25].

La fase inicial de la respuesta inflamatoria tras una lesión isquémica en el miocardio esta caracterizada por la activación y reclutamiento leucocitario, así como la producción de citoquinas y PCR [26].

Las concentraciones elevadas de la proteína C-reactiva (PCR), indican inestabilidad de las placas e inflamación y puede ser interpretada como el factor predictivo más importante de riesgo en el episodio isquémico. El incremento de la PCR se debe a un aumento en la concentración plasmática de la interleucina 6 (IL-6), que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos, además se conoce que colaboran con el complemento ligándose a células extrañas o dañadas y aumentan la fagocitosis hecha por macrófagos, quienes expresan un receptor para PCR, que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones [27] que se encuentra elevado en múltiples estados proinflamatorios, entre ellos en el infarto agudo del miocardio, donde se ha identificado como un elemento que predice eventos cardiovasculares en pacientes con y sin enfermedad coronaria [28].

Uno de los principales desafíos terapéuticos de la cardiología moderna es diseñar estrategias que reduzcan el tamaño del infarto y mejoren la reparación cardíaca después de un IAM, debido a su papel en la reparación cardíaca, la inflamación se ha considerado durante mucho tiempo a un objetivo prometedor para las intervenciones terapéuticas. Aun que numerosos estudios experimentales demostraron que los leucocitos y mediadores inflamatorios contribuyen a la lesión del miocardio, los ensayos clínicos destinados a reducir estos factores fueron decepcionantes. La inhibición generalizada de la inflamación tiene un efecto adverso sobre el resultado después de un IAM. [29-30]

### **Acondicionamiento Isquémico**

A finales de los ochenta se describió un mecanismo innato de protección frente a lesión por isquemia reperusión que se denominó acondicionamiento isquémico. En las últimas décadas, no solo se han descrito diversos tipos de acondicionamiento, sino que también se han realizado experimentos clínicos en humanos con resultados iniciales alentadores en cuanto a la reducción

del área infartada. Sin embargo, aún falta por demostrar si la reducción de la lesión por reperfusión tiene un impacto sobre la mortalidad.

Las investigaciones actuales permitirán aclarar este interrogante en un futuro cercano, por lo que en el presente proyecto se estudio el postcondicionamiento mediante la administración de citicolina sódica trihidratada endovenosa, en modelos porcinos con infarto agudo del miocardio para así poder disminuir el daño por reperfusión miocárdica a través de la regulación de mediadores inflamatorios

### **Integridad de la Membrana Plasmática**

La restauración de la integridad de la membrana plasmática después de una lesión es esencial para la supervivencia de la célula animal; está bien documentado que el daño de la membrana plasmática ocurre en una variedad de condiciones, incluyendo el infarto agudo de miocardio.

La citicolina (citidina – 5´-difosfolina o CDP-colina) es un metabolito intermedio esencial para la síntesis de fosfatidilcolina, fosfolípido componente principal de las membranas celulares, crucial para mantener la fluidez transmembranal y por lo tanto la integridad celular. Estudios en animales han sugerido que la citicolina puede proteger a la membrana celular. Estudios en animales han sugerido que la citicolina puede proteger a la membrana celular por acelerar la resíntesis de fosfolípidos y suprimir la liberación de ácidos grasos libres, así como favorecer la estabilización de la membrana y la reducción de generación de radicales libres. También han demostrado que la citicolina aumenta la formación de membrana celular y su reparación y restaurar la función enzimática intracelular.

### **La citicolina en estudios clínicos**

Numerosos estudios experimentales de evento vascular cerebral (EVC), en los que se han utilizado la citicolina, han demostrado mejoría en la evolución y una reducción del tamaño del infarto en modelos experimentales, tanto isquémico como hemorrágico. La citicolina ha sido estudiada en EVC isquémico y hemorrágico, con excelentes resultados tanto de seguridad como de eficacia. En un estudio multicéntrico de 272 pacientes con EVC isquémico, el grupo tratado con citicolina mostro mejoría significativa en el estado de conciencia, comparado con el grupo que recibió placebo (54% vs 29%) [34].

La citicolina no ha sido probada en pacientes que presentan infarto agudo de miocardio, en el que también existe daño y degradación de la membrana celular. Un grupo recientemente ha publicado dos trabajos realizados en el laboratorio de investigación del Instituto Nacional de Cardiología, que tuvo la finalidad de valorar el efecto de la citicolina como cardioprotector. En uno de ellos, en un modelo in vitro de daño isquemia/reperfusión, en el preacondicionamiento y el postacondicionamiento con 50 mg/mL de citicolina, el cual produjo una reducción significativa de la muerte celular inducida por estrés oxidante después de la hipoxia/reperfusión de miocitos cardiacos [35].

En el otro estudio en un modelo de daño por reperfusión en ratas, se demostró que la citicolina fue útil en preservar la función cardíaca, sugiriendo que esto se le logra evitando las arritmias ventriculares y la caída de la presión sanguínea. También se demostró que la mitocondria mantenía una permeabilidad selectiva [36].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El infarto agudo al miocardio es una de las enfermedades mas frecuentes en muchos países en vías de desarrollo, en la actualidad permanecen como la primera causa de muerte en ancianos y la segunda en la población en general en México.

En el 2011 el IAM fue responsable de 71,072 muertes, comprendiendo aproximadamente el 11% de las muertes. El tamaño del infarto es la principal determinante de mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, por lo tanto la distribución del tamaño del infarto ha sido un objetivo importante en la estrategia de tratamiento para mejorar el pronostico en estos pacientes. Actualmente la estrategia para delimitar la zona infartada es la terapia de reperfusión, ya sea a través de angioplastia primaria o de terapia trombolítica, las cuales si se realizan a tiempo son lo mas efectivo para limitar el tamaño del infarto, preservar la función ventricular izquierda y mejorar la evolución de los pacientes.

Sin embargo, a pesar de realizar la reperfusión de la arteria coronaria responsable en tiempo optimo, no se logra en todos los pacientes restaurar la reperfusión a nivel de la microvasculatura y salvar el área de miocardio esperada. Debido a que se considera que la respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio es la principal causa de daño por isquemia/ reperfusión , generada principalmente por una respuesta inmune innata.

## **JUSTIFICACIÓN**

Uno de los principales desafíos terapéuticos en el campo de la cardiología es diseñar estrategias destinadas a reducir el daño por isquemia/ reperfusión para poder salvar el mayor tejido miocárdico, pero en la actualidad ninguna se ha implementado en humanos.

Por lo que en el presente proyecto de investigación se inserta en la necesidad de poner a prueba la estrategia de postcondicionamiento administrando citicolina sódica trihidratada endovenosa como cardioprotector en un Modelo Porcino para así poder delimitar la zona de infarto, disminuyendo el grado de inflamación provocado por la isquemia reperfusión.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La administración de citicolina sódica trihidratada endovenosa como postcondicionamiento, disminuye el grado de inflamación y la extensión del daño en la reperfusión cardíaca?

## **HIPÓTESIS**

La administración de citicolina sódica trihidratada endovenosa como postcondicionamiento, en modelos porcinos con infarto agudo de miocardio disminuye el daño por reperfusión miocárdica a través de la regulación de mediadores inflamatorios.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **General**

Analizar si la citicolina sódica trihidratada endovenosa disminuye el grado de la inflamación sobre el daño por reperfusión en modelos porcinos con infarto agudo del miocardio, sometidos a Angioplastia Primaria.

### **Específicos**

1. Cuantificar el grado de inflamación mediante PCR en suero, utilizando una curva estándar para la determinación de las concentraciones.

2. Correlacionar los resultados de Proteína C reactiva y evaluar el grado de inflamación con citicolina sódica trihidratada endovenosa y sin citicolina sódica.
3. Correlacionar los niveles de troponina I de alta sensibilidad obtenidos en suero y relacionarlos con el grado de inflamación en el tiempo.
4. Cuantificar el grado de inflamación mediante citocinas proinflamatorias (IL-1  $\beta$ , IL-6 Y TNF -  $\alpha$ ) en suero, mediante el Test de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA), utilizando una curva estándar para la determinación de las concentraciones.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

- TIPO DE INVESTIGACIÓN  
Experimental
- TIPO DE DISEÑO  
Experimental biomédico
- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
  - a) Por la participación del investigador  
ANALÍTICO
  - b) Por la temporalidad del estudio  
LONGITUDINAL
  - c) Por la lectura de los datos  
PROLECTIVO

Se realizó un estudio experimental biomédico, analítico, longitudinal y prospectivo, en los eventos cardiovasculares, en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de la Ciudad de México, con el objetivo de analizar si la citicolina sódica trihidratada endovenosa disminuye el grado de la inflamación sobre el daño por reperfusión en modelos porcinos con infarto agudo al miocardio, sometidos a Angioplastia Primaria.

Los casos estuvieron constituidos por modelos porcinos (*Sus Scrofa Domestic*) con las siguientes especificaciones, de raza Yorkshire (esterilizados), macho, peso entre 40-50 kg con aproximadamente 5 meses de edad que llegaron al Departamento de Bioterio y Cirugía Experimental, Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM del Instituto Nacional de

Cardiología, una vez valorado el modelo porcino clínicamente y aprobado por el departamento de bioterio y cirugía experimental se inició el procedimiento del estudio.

El estudio de investigación se llevó a cabo mediante dos grupos.

En el primer grupo de estudio se manejó modelos porcinos con infarto agudo al miocardio sin administración de citicolina sódica trihidratada endovenosa.

Al segundo grupo de estudio de modelo porcino sometido previamente a 8 horas de ayuno se le administro ketamina a dosis única de 8-10 mg/kg intramuscular; enseguida paso al servicio de anestesiología los cuales prepararon al modelo porcino con un catéter venoso central y administraron fármacos anestésicos, antes de iniciar el procedimiento (generar el infarto agudo al miocardio) se tomaron muestras de plasma y suero, se realizó un electrocardiograma de control y postinfarto se tomó un ecocardiograma.

Posteriormente al modelo porcino se le genero un infarto durante 60 minutos, mediante la introducción percutánea de un catéter de angioplastia JR a través de la arteria femoral derecha con un introductor 6F, se ascendió hasta llegar a la arteria descendente anterior, se inflo un balón de angioplastia de 2 x 20 mm a 4 atmosferas distal a la arteria, se comprueba la obstrucción del flujo coronario mediante la inyección de contraste angiográfico.

Se le administro al modelo porcino ya con el Infarto agudo al miocardio citicolina sódica trihidratada por el catéter venoso central una dosis de 500 mg/2ml por vía intravenosa en el siguiente tiempo: basal, 30 minutos, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas y 96 horas. Durante el procedimiento se le tomo al modelo porcino un electrocardiograma de 12 derivaciones y un ecocardiograma en los siguientes tiempos: Basal y a los 60 minutos.

Se tomo muestras de plasma y suero extraídas del catéter venoso central en los siguientes tiempos: basal, 30 minutos, 45 minutos, postinfarto (60 minutos), 3 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas y 96 horas. Posteriormente se procesaron algunas muestras en el laboratorio de Medicina traslacional de la Unidad Periférica UNAM en Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; separando las muestras en la centrifugadora a 25,000 revoluciones por minuto sin freno, después hubo una extracción de suero de los tubos EDTA-K y Citrato de sodio en una cabina de flujo laminar, se extrajo el suero de ambas muestras por medio de

micropipetas y se guardaron en microtubos con tapa a presión, que se guardaron en un refrigerador de ultracongelado de -80° centígrados.

A las 24 horas posterior al procedimiento se le administro ganolinio intravenoso por el catéter venoso central y se llevó al modelo porcino a sacar una resonancia magnética de control para valorar el área de infarto agudo al miocardio.

A las 96 horas se le dio punto final humanitario y se extrajo el tejido cardiaco para realizar los cortes macroscópicos para su observación en el microscopio y se realizó el análisis y comparación de la presencia y concentración de marcadores inflamatorios en el modelo porcino con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, tratados y no tratados con citicolina sódica trihidratada endovenosa.

### **VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN**

1. Variable (s) Independiente (s): Citicolina sódica Trihidratada Endovenosa.
2. Variables (s) Dependiente (s): área de infarto, marcadores inflamatorios, PCR, Troponina

Análisis estadístico: se hizo la prueba mediante U de Mann- Whitney.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Grupo de Estudio**

**Universo:** Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

**Unidad de Observación:** Modelo porcino.

#### **Método de Muestreo:**

- ✓ Raza: Yorkshire
- ✓ Sexo: Macho
- ✓ Peso: 40-50 kg
- ✓ Edad: 5 meses aproximadamente

#### **Tamaño de Muestra:**

n= 22 porcinos Experimental= 8 porcinos Control= 2 porcinos

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1.- Modelo porcino que cumpla las siguientes características:

1.1.- Modelo porcino de raza Yorkshire (Esterilizados), del sexo macho, con un peso de 40-50 kg con una edad de 5 meses aproximadamente.

1.2.- Ayuno mínimo de 8 horas antes del procedimiento quirúrgico.

2.- Modelo porcino que cumpla las siguientes características durante el procedimiento quirúrgico:

2.1.- Adecuado manejo de control de vía aérea y signos vitales estables.

2.2.- Infarto agudo al miocardio mediante perfusión cutánea con un catéter de angioplastia a través de la arteria femoral durante 60 minutos.

2.3.- Oclusión de la arteria coronaria descendente anterior.

2.4.- Modelo porcino de no mas de 1 paro cardiorrespiratorio.

2.5.- Reanimación cardiopulmonar que no dure mas de 10 minutos.

2.6.- Elevación de las enzimas cardiacas.

2.7.- Alteración en el trazo electrocardiográfico.

3.- Modelo porcino que cumpla las siguientes características postquirúrgicas

3.1.- Adecuada recuperación anestésica y postquirúrgica.

3.2.- Adecuada vigilancia por el servicio de veterinario durante 5 días para descartar infecciones o malformaciones cardiacas.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1.- Modelo porcino que presente, fibrilación ventricular. Choque cardiogénico, trombosis de stent.

2.- Modelo porcino con antecedentes de enfermedad crónica u otras patologías.

3.- Modelo porcino que presente infecciones postquirúrgicas o sistémicas.

4.- Modelo porcino que presente alteraciones anatómicas.

## **VALORACION DE MUESTRAS**

### **Valoración de la respuesta Inflamatoria**

La obtención de muestra de sangre de Proteína C Reactiva (PCR) y Troponina I de Alta Sensibilidad, se obtuvo mediante el catéter venoso central del modelo porcino en los siguientes tiempos: basal, 30 minutos, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas y 96 horas. Posteriormente la muestra se depositó en el tubo BD Vacutainer color amarillo con gel separador de suero y activador de coagulación, y se llevó para su procesamiento al laboratorio Central del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" para la obtención de resultados en forma impresa.

El Test de Ensayo Inmunoenzimático (ELISA) directo tipo sándwich utilizando el Kit Quantikine de R & D, para determinar las concentraciones en suero de citocinas proinflamatorias, IL-1  $\beta$ , IL-6 Y TNF- $\alpha$  (Obtenidos en los siguientes tiempos: basal, 30 minutos, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas y 96 horas), se planeaba obtener mediante la curva estándar del suero problema para la obtención de las concentraciones a partir de la extracción de la sangre del modelo porcino mediante el siguiente proceso: sensibilización de la placa, agregación del suero problema, lavado, agregación del anticuerpo secundario ligado a enzima, lavado, agregación del sustrato, espera de la reacción colorimétrica, detener la reacción y posteriormente meter la placa al lector de placas para obtener los resultados.

### **Valoración del tamaño del infarto**

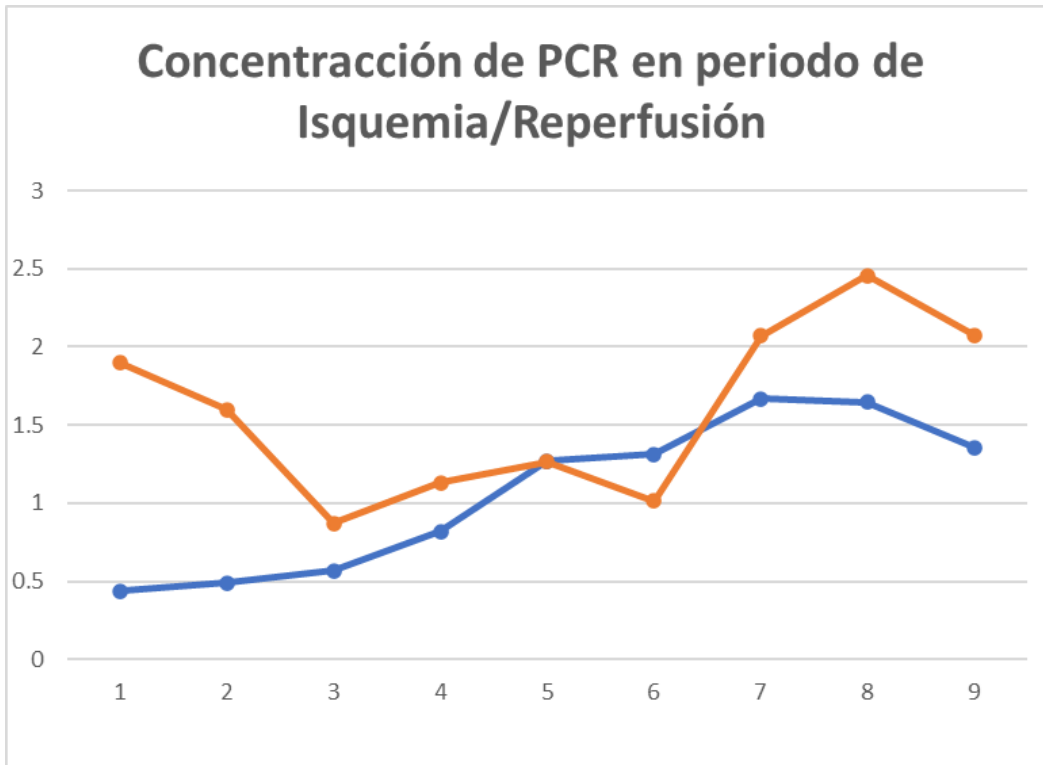
Al modelo porcino se le realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones en el siguiente tiempo: basal y a los 60 minutos para su valoración y comparación de cambios electrocardiográficos mediante el programa: Image Processing and Analysis in Java en el modelo porcino con y sin administración de citicolina sódica trihidratada endovenosa.

El equipo especializado del Instituto Nacional de Cardiología al modelo porcino le tomó un ecocardiograma basal y a los 30 minutos postinfarto para poder analizar si hubo alguna

disminución en el grado de inflamación sobre el daño por isquemia reperusión sometidos a Angioplastia Primaria con y sin la administración de Citicolina Trihidratada endovenosa.

A las 24 horas postinfarto se llevo al modelo porcino a tomar una resonancia cardiaca (RMC) de alta resolución para la cuantificación del tamaño de infarto y así mismo para poder identificar las áreas dañadas, pero no infartadas como el edema miocárdico, la fibrosis, el grosor de la pared cardiaca y la hipertrofia, así como la evaluación del tamaño ventricular del movimiento de la pared y la transición temporal entre isquemia e infarto.

## RESULTADOS



**Grafica 1.- Concentración de PCR en pg/mL en periodo de daño por Isquemia/ Reperfusion en comparación con la media entre el grupo control y el grupo experimental.**

Durante los 60 minutos de infarto no se presenta ninguna diferencia de PCR entre el grupo control y el grupo experimental.

A las 6 horas se ve un aumento de PCR del 10.96% en el grupo experimental respecto al grupo control.

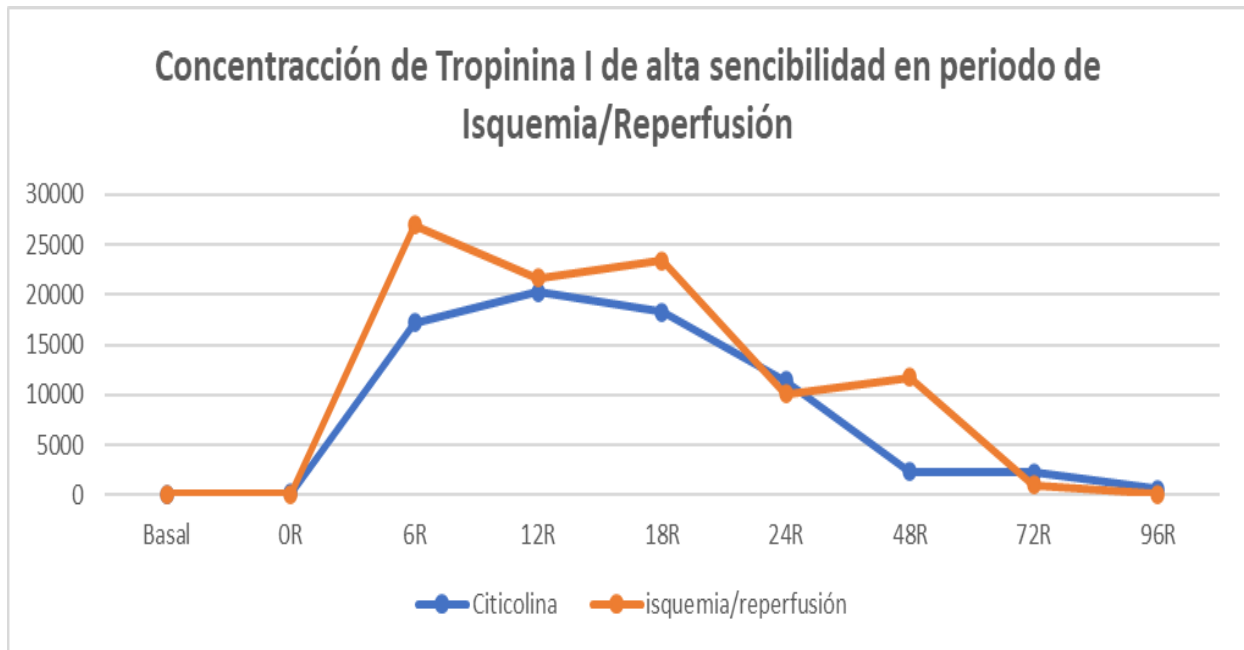
A las 12 horas hay un aumento de PCR del 39.98% en el grupo experimental respecto al grupo control.

A las 18 horas se ve un aumento de PCR del 48.65% en el grupo experimental respecto al grupo control.

A las 24 horas hay una disminución de PCR del 42.89% en el grupo experimental respecto al grupo control.

A las 48 horas hay una disminución del PCR del 25.98% en el grupo experimental respecto al grupo control.

Posteriormente a las 72 horas hay una disminución de PCR del 64.26% en el grupo experimental respecto al grupo control.

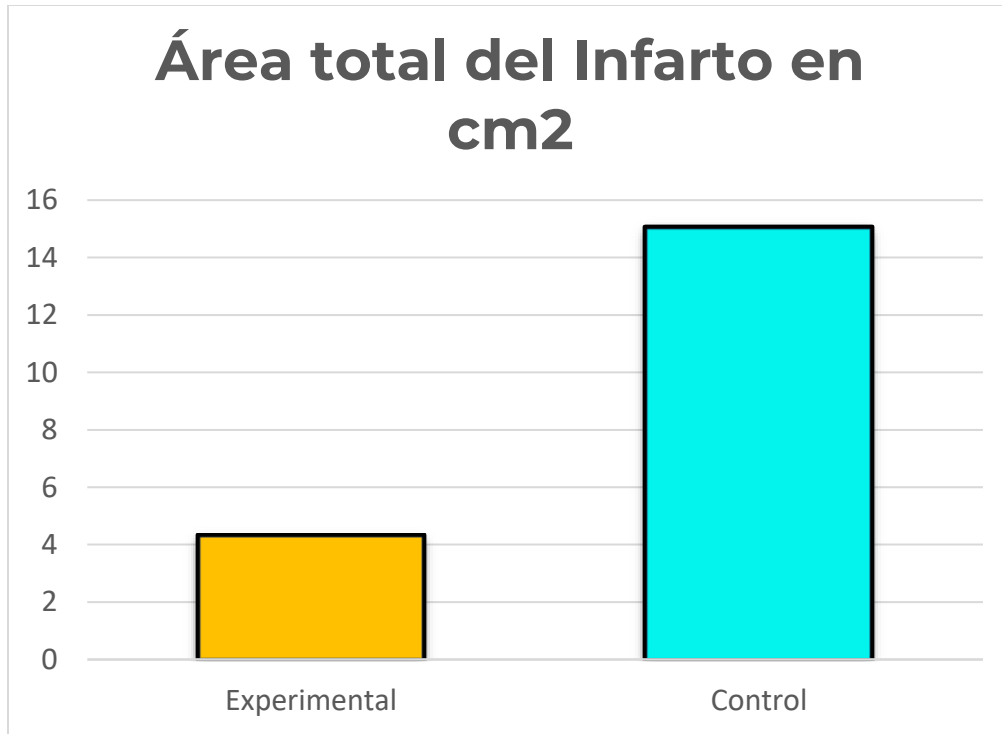


**Grafica 2.- Concentración total de Troponina I de Alta Sensibilidad en pg/mL en el periodo de daño por isquemia/ Reperfusion entre el grupo control de la media y el grupo experimental.**

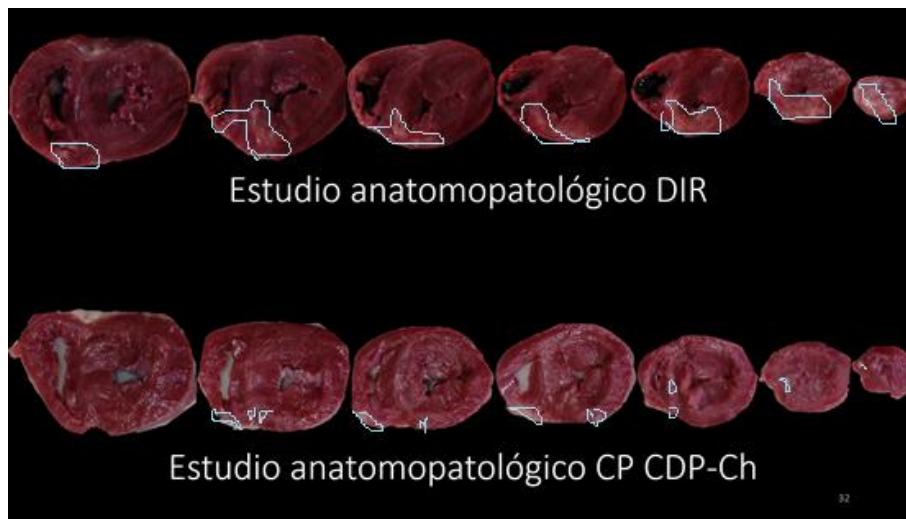
A las 6 horas se observa una disminución de Troponina I de alta sensibilidad de 36.25% en el grupo experimental respecto al grupo control.

A las 18 horas observamos una disminución de Troponina I de alta sensibilidad del 22% en el grupo experimental respecto al grupo control.

Posteriormente a las 48 horas se observa una disminución de Troponina I de alta sensibilidad de un 80% en el grupo experimental respecto al grupo control.



**Grafica 3.- Determinación del área de infarto en cm<sup>2</sup> entre el grupo control y el grupo experimental.**



**Determinación del área de infarto en cm<sup>2</sup> mediante el programa de IMAGEJ con los cortes macroscópicos del tejido cardiaco entre el grupo control y el grupo experimental.**

La determinación del área de infarto se realizó mediante el programa de IMAGEJ con los cortes macroscópicos del tejido cardiaco, tomando en cuenta 8 muestras del grupo experimental y 2 del

grupo control, donde se observó que en el grupo experimental el área de infarto promedio fue de 4 cm<sup>2</sup> respecto al grupo control que fue de un promedio de 15 cm<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

- 1.- En el modelo porcino se produce una alteración de la respuesta inmune innata durante las primeras horas de la reperfusión. Esta alteración se caracteriza por la elevación de Proteína C reactiva y Troponina I de alta sensibilidad.
- 2.- Existe un incremento del proceso inflamatorio medado por citosinas inflamatorias en suero se asocia a un mayor tamaño de infarto.
- 3.- Al administrar Citicolina Sódica Trihidratada endovenosa como Cardioprotección se asocia a un menor tamaño de infarto debido a que hay una disminución en el proceso inflamatorio.
- 4.- Se esperaba un incremento agudo del entorno inflamatorio mediado por un aumento de citocinas proinflamatorias principalmente (IL- 1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), pero por motivo de la pandemia de SARS-CoV-2 (COVID), solo se obtuvieron las muestras, pero no se pudieron procesar porque no se contó con los reactivos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**1ro de febrero de 2020 al 31 de enero del 2021**

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>RESPONSABLES</b>	<b>Febrero</b>	<b>Abril</b>	<b>Juni</b>	<b>Agosto</b>	<b>Octubre</b>	<b>Diciembre</b>
		<b>Marzo</b>	<b>Mayo</b>	<b>Julio</b>	<b>Septiembre</b>	<b>Noviembre</b>	<b>Enero</b>
Asistir a un Curso de Metodología de la Investigación.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi	x	x	x			

	Garcia Avila						
Recopilar más información acerca de los marcadores de inflamación y el daño que causa al momento de la reperfusión.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x		
Estudiar la anatomía del modelo porcino ya que los días viernes tendré practica en el laboratorio de Medicina Traslacional de la Unidad de Investigación UNAM-INC.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x	x	x
Práctica de laboratorio en Unidad de Investigación	Medico pasante del Servicio Social en	x	x	x	x	x	x

UNAM-INC. (todos los días viernes)	Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila						
Asistir los días viernes a sesión clínica en el auditorio del hospital.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x	x	x
Elaboración del instrumento de medición para pacientes tratados y no tratados de citicolina.	Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x				
Selección de muestra (pacientes con IAM)  que se encuentren hospitalizados en el INC y que	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x		

lleguen al departamento de urgencias.							
Realización e interpretación de electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso de urgencias.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x		
Registro de datos en programa operativo.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x		
Capacitación del laboratorio clínico del INC para toma de muestras e interpretación.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x					

<p>Toma de muestras (Ensayos de ELISA, aislamiento del RNA, cuantificación de transcritos inflamatorios, evaluación de los eventos cardiovasculares adversos durante la hospitalización).</p>	<p>Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila</p>	x	x	x	x		
<p>Realización de curva estándar para determinar las concentraciones de la respuesta inflamatoria posterior a la terapia de reperfusión.</p>	<p>Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila</p>	x	x	x	x		
<p>Análisis de datos de la cuantificación</p>	<p>Medico pasante del Servicio Social en</p>	x	x	x	x		

de transcritos inflamatorios mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.	Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila						
Captura de información.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila	x	x	x	x	x	
Análisis de resultados.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila				x	x	x
Informe preliminar.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi					x	

	Garcia Avila						
Informe final.	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila					x	
Publicación de la investigación	Medico pasante del Servicio Social en Investigación: Yesenia Sarahi Garcia Avila						x

**1.1- Tabla de gráfica de Gantt donde se muestra de forma cronológica el desarrollo del modelo de investigación del 1ro de Febrero de 2020 al 31 de enero del 2021.**

## **DESGLOSE FINANCIERO**

MOD. ORD. /80/2017

### **FONDO SECTORIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL CAR GENERAL.**

Convenio de asignación de recursos que celebran por una parte, nacional financiera, s.n.c., fiduciaria del fidecomiso público de administración e inversión denominado “fondo sectorial de investigación en salud y seguridad social”, en el sucesivo el “fondo”, representado en este acto por el Dr. Rodolfo Cano Jiménez, en su carácter de secretario administrativo, asistido por la m. En c. Margarita Irene Calleja y Quevedo, en su carácter de secretaria técnica; y por la otra, el/la Instituto nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en lo sucesivo el “sujeto de apoyo”, representado por el/ la I.c. Armando Acevedo Valadez, en su carácter de representante legal, instrumento que sujetan al tenor de los antecedentes, declaraciones y cláusulas siguientes:

#### **ANTECEDENTES**

1. En el artículo 1, fracciones I y II de la Ley de Ciencia y Tecnología (LCyT), regula los apoyos que el Gobierno Federal se encuentra obligado a otorgar para impulsar, fortalecer, desarrollar y consolidar la investigación científica, el desarrollo tecnológico y la innovación general en el país, así como determinar los instrumentos, mediante los cuales éste cumplirá con dicha obligación.
2. La Ley Orgánica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología dispone, en su artículo 13, que la canalización de recursos por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, en lo sucesivo el “CONACYT”, a programas, proyectos, estudios, investigaciones específicas, otorgamiento de becas en sus diferentes modalidades y cualquier otro apoyo o ayuda de carácter económico que convenga o proporcione, estará siempre sujeta a la celebración de un Contrato o Convenio, según sea el caso.
3. El plan Nacional de Desarrollo (PND) 2013-2018, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 20 de mayo de 2013, establece en su Objetivo 3.5 hacer del desarrollo científico, tecnológico y la innovación pilares para el progreso económico y social sostenible.
4. El Programa Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación (PECITI), publicado en el Diario Oficial de la Federación el 30 de julio de 2014, cuyos objetivos, estrategias y

líneas de acción deberán alinearse con la Meta III y el Objetivo 3.5 del PND, establecen la obligación de contribuir a que la inversión nacional en investigación científica y el desarrollo tecnológico crezca anualmente y alcance un nivel del 1% del PIB; contribuir a la formación y fortalecimiento del capítulo humano de alto nivel; impulsar el desarrollo de las vocaciones y capacidades científicas, tecnológicas y de innovación locales, para fortalecer el desarrollo regional sustentable e incluyente; contribuir a la transferencia y aprovechamiento del conocimiento, vinculando a las instituciones de educación superior y los centros de investigación con los sectores públicos, social y privado; y contribuir al fortalecimiento de la infraestructura científica y tecnológica del país.

5. Con fecha 20 de septiembre de 2002, la Secretaría de Salud (“SECRETARÍA”), el Instituto Mexicano del Seguro Social (“IMSS”) y el “CONACYT” con fundamento en los artículos 23, fracción II, 25 y 26 de la LCyT, celebraron un Convenio para establecer el “FONDO”.
6. Con fecha 3 de Septiembre de 2003, se suscribió un Convenio Modificatorio al “CONTRATO” con objeto de formalizar la incorporación del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (“ISSSTE”), al Convenio celebrado por la “SECRETARÍA”, el “IMSS” y el “CONACYT”, con fecha 20 de septiembre de 2002.
7. El “FONDO”, en términos del artículo 25, fracción II de la LCyT, considera como sujetos de apoyo a las Universidades e Instituciones de Educación Superior, públicas y particulares, centros, laboratorios, empresas públicas y privadas y demás personas que se inscriban en el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (RENIECYT), los cuales son elegidos mediante concurso y bajo las modalidades que expresamente determine el Comité Técnico y de Administración, con apego a las Reglas de Operación del Fideicomiso y según la Convocatoria correspondiente.
8. En la fecha 28 de Febrero de 2017, se publicó la Convocatoria denominada: “Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/ IMSS/ ISSSTE- CONACYT, Convocatoria 2017”, Categorías 1, 2 y 3 (Convocatoria de problemas específicos del sector salud, Jóvenes Investigadores y Proyectos de largo aliento), en los sucesivos la “CONVOCATORIA”.
9. El Comité Técnico y de Administración, en su Trigésima Segunda Sesión Ordinaria, de fecha 13 de septiembre de 2017, autorizó la canalización de recursos a favor del

“SUJETO DE APOYO” por un monto de \$1,750,000.00 (UN MILLON SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS 00/100 MN) , para el desarrollo de la propuesta denominada “EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LA CITICOLINA INTRAVENOSA EN UN MODELO PORCINO DE DAÑO ISQUEMIA/ REPERFUSIÓN”, en lo sucesivo el “PROYECTO”.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la NORMA oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, la participación de modelos porcinos en este estudio conlleva a un tipo de riesgo: Con riesgo mínimo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DPV. La respuesta inmune innata en el miocardio reperfundido. Cardiovascular Res [Internet]. 2012 [citado el 25 de febrero de 2020];94(2):276–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266751/>
2. Cuellas-Ramón C, de Prado AP, Pérez-Martínez C, Diego-Nieto A, Gonzalo-Orden JM, Fernández-Vázquez F. Investigación traslacional en isquemia, infarto de miocardio y reperfusión. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2013 [citado el 25 de febrero de 2020]; 13:57–63. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-investigacion-traslacional-isquemia-infarto-miocardio-articulo-S1131358713700931>
3. Thomas H, Diamond J, Viecoy A, Chaudhuri S, Shinnary E, Cromery S. Global Atlas Cardiovascular Disease 2000-2016. Rev Global Heart, Vol 13, No. 3 [Internet]. 2018 [citado el 28 de febrero de 2020]. Disponible en: [file:///D:/Downloads/443-879-1-SM%20\(1\).pdf](file:///D:/Downloads/443-879-1-SM%20(1).pdf)
4. Badiano J. 2019, Año del caudillo del sur, Emiliano Zapata [Internet]. Org.mx. [citado el 9 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.cardiologia.org.mx/cocasep/pdf/IMPACTO\\_EN\\_LA\\_IMPLEMENTACION\\_DE\\_UN\\_PROTOCOLO.pdf](https://www.cardiologia.org.mx/cocasep/pdf/IMPACTO_EN_LA_IMPLEMENTACION_DE_UN_PROTOCOLO.pdf)

5. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DPV. La respuesta inmune innata en el miocardio reperfundido. *Cardiovascular Res* [Internet]. 2012 [citado el 15 de septiembre de 2020];94(2):276–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266751/>
6. Yoon HJ, Kim KH, Kim JY, Cho JY, Yoon NS, Park HW, et al. Deterioro de la recuperación diastólica después de un infarto agudo de miocardio como predictor de eventos adversos. *J Cardiovasc Ultrasonido* [Internet]. 2015;23(3):150–7. Disponible en: <https://www.e-jcvi.org/Synapse/Data/PDFData/0059JCU/jcu-23-150.pdf>
7. Ley K. 2015 Conferencia conmemorativa de Russell Ross en biología vascular: Autoinmunidad protectora en la aterosclerosis: Autoinmunidad protectora en la aterosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2016;36(3):429–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306009>
8. Lee S, Bartlett B, Dwivedi G. Respuestas inmunitarias adaptativas en la aterosclerosis humana. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 11 de diciembre de 2020];21(23):9322. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/23/9322/htm>
9. Hong LZ, Xue Q, Shao H. Marcadores inflamatorios relacionados con la inmunidad innata y adaptativa en la aterosclerosis: implicaciones para la predicción de enfermedades y posibles tratamientos. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021 [citado el 16 de marzo de 2022];14:379–92. Disponible en: <https://www.dovepress.com/flammatory-markers-related-to-innate-and-adaptive-immunity-in-athero-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
10. Vogel CW. El papel del complemento en la lesión por reperfusión del infarto de miocardio: un objetivo terapéutico subestimado. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;8:606407. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.606407>
11. Lappegård KT, Garred P, Jonasson L, Espevik T, Aukrust P, Yndestad A, et al. Un papel vital para el complemento en las enfermedades del corazón. *Mol Immunol* [Internet]. 2014;61(2):126–34. Disponible en: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:758557/FULLTEXT01.pdf>
12. Banz Y, Rieben R. Rol del complemento y perspectivas de intervención en el daño por isquemia-reperfusión. *Ann Med* [Internet]. 2012;44(3):205–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.535556>

13. Huber K, Holmes DR Jr, van 't Hof AW, Montalescot G, Aylward PE, Betriu GA, et al. Uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en la intervención coronaria percutánea primaria: conocimientos del ensayo APEX-AMI. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 [citado el 11 de diciembre de 2020];31(14):1708–16. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/14/1708/437399?login=true>
14. Jaén RI, Val-Blasco A, Prieto P, Gil-Fernández M, Smani T, López-Sendón JL, et al. Receptores de la inmunidad innata, actores clave en las enfermedades cardiovasculares. *JACC Basic Transl Sci* [Internet]. 2020;5(7):735–49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X20301613>
15. Sandanger O, Ranheim T, Vinge LE, Bliksøen M, Alfsnes K, Finsen AV, et al. El inflammasoma NLRP3 está regulado al alza en los fibroblastos cardíacos y media la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. *Cardiovascular Res* [Internet]. 2013 [citado el 11 de diciembre de 2022];99(1):164–74. Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovasres/article/99/1/164/325137>
16. Toldo S, Mezzaroma E, Mauro AG, Salloum F, Van Tassell BW, Abbate A. El inflammasoma en la lesión miocárdica y la remodelación cardíaca. Señal antioxidante redox [Internet]. 2015;22(13):1146–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2014.5989>
17. Chen W, Frangogiannis NG. Fibroblastos en inflamación post-infarto y reparación cardíaca. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [citado el 11 de diciembre de 2020]; 1833(4):945–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982064/>
18. Hausenloy DJ, Yellon DM. Lesión miocárdica por isquemia-reperfusión: un objetivo terapéutico descuidado. *J Clin Invest* [Internet]. 1 2013;123(1):92–100. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/62874>
19. Ben-Mordechai T, Palevski D, Glucksam-Galnoy Y, Elron-Gross I, Margalit R, Leor J. Selección de subconjuntos de macrófagos para la reparación de infartos. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;20(1):36–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1074248414534916>
20. Cicha I, Urschel K. TNF- $\alpha$  en el sistema cardiovascular: de la fisiología a la terapia. *Int J Inflamm Cytokine Mediator Res* [Internet]. 2015 [citado el 11 de diciembre de

2020];7:9. Disponible en: <https://www.dovepress.com/tnf-alpha-in-the-cardiovascular-system-from-physiology-to-therapy-peer-reviewed-fulltext-article-IJICMR>

21. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Disfunción endotelial, inflamación y enfermedad arterial coronaria: biomarcadores potenciales y enfoques terapéuticos prometedores. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 25 de marzo de 2022];22(8):3850. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22083850>
22. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, et al. La proporción de monocitos/linfocitos predice la gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias: una evaluación de puntuación de syntaxis. *BMC Cardiovascular Disord* [Internet]. 2017;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0507-4>
23. Bauer D, Toušek P. Estratificación de riesgo de pacientes con síndrome coronario agudo. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [citado el 25 de marzo de 2022];10(19):4574. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4574/htm>
24. Ergelen M, Uyarel H, Altay S, Kul Ş, Ayhan E, Isık T, et al. Valor predictivo de la proporción elevada de neutrófilos a linfocitos en pacientes sometidos a angioplastia primaria por infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2014;20(4):427–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029612473516>
25. Christia P, Frangogiannis NG. Dirigirse a las vías inflamatorias en el infarto de miocardio. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2013 [citado el 19 de diciembre de 2020];43(9):986–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772948/>
26. Sattler S, Fairchild P, Watt FM, Rosenthal N, Harding SE. La respuesta inmunitaria adaptativa a la lesión cardíaca: ¿el verdadero obstáculo para las terapias regenerativas eficaces? *NPJ Regen Med* [Internet]. 2017 [citado el 19 de diciembre de 2020];2(1):19. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41536-017-0022-3>
27. Syed S, Habib MI, Kurdi Z, Al Aseri MO. Los niveles de PCR son más altos en pacientes con elevación del ST que en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST [Internet]. *Scielo.br*. [citado el 19 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abc/a/sKKr6GMHPpVDgqHsP5Gkdzt/?format=pdf&lang=es>

28. Saldarriaga C, Ramírez JD, Cardona MC, Franco G. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en los pacientes con infarto agudo del miocardio sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. *Rev colomb cardiol* [Internet]. 2011 [citado el 19 de diciembre de 2020];18(5):268–72. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-56332011000500005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-56332011000500005&lng=es&nrm=iso)
29. Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. La inflamación como diana terapéutica en el infarto de miocardio: aprender de los fracasos pasados para afrontar los retos del futuro. *TranslRes* [Internet]. 2016;167(1):152–66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524415002418>
30. Hernández A, Cerrada I, Díez JL, Ferrando M, Sepúlveda P. Estudio comparativo de los cambios funcionales y estructurales producidos en un modelo porcino de infarto de miocardio agudo y crónico. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2016 [citado el 19 de diciembre de 2020];86(1):64–74. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402016000100064&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402016000100064&script=sci_abstract)
31. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DPV. La respuesta inmune innata en el miocardio reperfundido. *Cardiovascular Res* [Internet]. 2012 [citado el 19 de diciembre de 2020];94(2):276–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266751/>
32. Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA). Opinión científica sobre la seguridad de la “citicolina” como ingrediente de Novel Food. *EFSA J* [Internet]. 2013;11(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3421>
33. Pañuelo GJ. ¿Qué tan efectiva es la citicolina para el accidente cerebrovascular isquémico agudo? *Lanceta* [Internet]. 2012 [citado el 19 de diciembre de 2020];380(9839):318–20. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60912-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60912-X/fulltext)
34. González-Pacheco H, Méndez-Domínguez A, Hernández S, López-Marure R, Vazquez-Mellado MJ, Aguilar C, et al. El preacondicionamiento con CDP-colina atenúa la muerte de miocitos cardíacos inducida por estrés oxidativo en un modelo de hipoxia/reperfusión. *Scientific World Journal* [Internet]. 2014 [citado el 19 de diciembre de 2020]; 2014:187071. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578622/>

35. Hernández-Esquivel L, Pavón N, Buelna-Chontal M, González-Pacheco H, Belmont J, Chávez E. Ciencias de la vida [Internet]. 2014 [citado el 19 de diciembre de 2020];96(1–2):53–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389400/>
36. Rahman FA, Abdullah SS, Manan WZWA, Tan LT-H, Neoh CF, Ming LC, et al. Eficacia y seguridad de la ciclosporina en el infarto agudo de miocardio: revisión sistemática y metanálisis. Front Pharmacol [Internet]. 2018;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00238>

ANEXOS



GOBIERNO DE  
MÉXICO

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD

SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD

PROGRAMA NACIONAL DE SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN EN SALUD  
PROMOCIÓN FEBRERO 2020 – ENERO 2021  
CONSTANCIA DE TÉRMINO

C. Director(a)

UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

Por medio de la presente, hago constar que el (la) Alumno(a)

YESENIA SARAHI GARCÍA ÁVILA

Pasante de Medicina con adscripción en el Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, cumplió satisfactoriamente con las actividades programadas en el Proyecto de Investigación

ESTUDIO DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LA CITICOLINA INTRAVENOSA EN UN MODELO PORCINO DE DAÑO POR ISQUEMIA/ REPERFUSIÓN. ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DAÑO POR REPERFUSIÓN

en el que participó como su Tutor(a)

DR. FELIPE ALONSO MASSÓ ROJAS

Investigador vigente del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I, /Profesor Investigador con Sede en

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

en la Promoción del 01 de febrero de 2020 al 31 de enero de 2021

La presente Constancia de Término se otorga con fundamento en las atribuciones legales que confiere a quien suscribe el artículo 18, fracción XXII, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y para los fines legales a que hubiese lugar.

Ciudad de México, 02 de febrero de 2021

Atentamente

DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ  
Director General de Calidad y Educación en Salud



Dr. Camilo Jorge Pérez López  
COORDINACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Folio 2020.01.0153

CURP GAAY950401MMCRVS06

COPIA INSTITUCIÓN EDUCATIVA





GOBIERNO DE  
MÉXICO



Dirección General  
Dirección de Enseñanza  
Subdirección de Coordinación de la Enseñanza

Ciudad de México 31 de enero de 2021.  
INCAR-DG-DE-SE-032-2021.

**DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ**  
DIRECTOR GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD  
PRESENTE.

La Subdirección de Coordinación de la Enseñanza hace constar que el alumno (a) **GARCÍA ÁVILA YESENIA SARAHI** con número de matrícula **909094**, pasante de la Carrera en Medicina, procedente de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, finalizó satisfactoriamente su **SERVICIO SOCIAL** en este Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, durante el periodo del **1 de febrero de 2020 al 31 de enero de 2021**, participando en el protocolo **"ESTUDIO DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LA CÍTCOLINA INTRAVENOSA EN UN MODELO PORCINO DE DAÑO POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN. ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DAÑO POR REPERFUSIÓN"**, bajo la tutoría de (el/la) Dr. Felipe Alonso Massó Rojas, Responsable de la Unidad Periférica UNAM-INC de este Instituto.

Atentamente,


**DR. SERGIO A. TREVETHAN CRAVIOTO**

SUBDIRECTOR DE COORDINACIÓN DE LA ENSEÑANZA



C.c.p.- Dr. Felipe Alonso Massó Rojas.- Responsable de la Unidad Periférica UNAM-INC del INCD.



Yosma Sarohtí García Ávila 

**Nombre y Firma de quién lo elaboró**

  
Dr. Felipe Alonso Massi Rojas

**Nombre y firma del Tutor**