

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**Proyecto de Investigación para optar el título de
Especialista en neurología**

Modalidad: Residentado Médico

**ELEVACIÓN DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN
ERITROCITARIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MUERTE
POR ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA**

AUTORA:

MC. Diana Vanesa Guerra Gonzáles

ASESOR:

Dr. Manuel Hidalgo Yen

TRUJILLO

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. Título o nombre del proyecto:

Elevación de la amplitud de distribución eritrocitaria como factor pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica.

2. Línea de investigación:

Enfermedades cerebrovasculares.

3. Escuela(s) Profesional(es) y Departamento Académico:

Hospital Belén de Trujillo – Servicio de neurología.

4. Equipo Investigador:

4.1. Autora: Diana Vanesa Guerra Gonzáles

4.2. Asesora: Manuel Hidalgo Yen

5. Institución y/o Lugar donde se ejecute el Proyecto:

Departamento: La Libertad.

Provincia : Trujillo

Distrito : Trujillo

Sede : Hospital Belén de Trujillo.

6. Duración total del Proyecto:

01 año

6.1. Fecha de Inicio: 01 de Enero 2018

6.2. Fecha de Término: 31 de Diciembre 2018

II. PLAN DE INVESTIGACION

RESUMEN:

Se realizará un estudio con el fin de demostrar que la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es factor pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica; se incluirán a pacientes con enfermedad cerebral vascular isquémica; atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2016-2018; el grupo de casos estará constituido por pacientes fallecidos por con enfermedad vasculocerebral isquémica y el grupo control estará constituido por pacientes con enfermedad cerebral vascular isquémica sobrevivientes. El estudio será analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles. En el análisis estadístico se empleará la prueba de Mann-Whitney para comparar la amplitud eritrocitaria de los fallecidos y sobrevivientes, aprovechando la ordinalidad de la amplitud.

Además, se aplicará el análisis de regresión logística para evaluar el pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica en cada grupo de pacientes. (Q2, Q3 y Q4), tomando como referencia los pacientes del cuartil 1 (Q1). La prueba de Wald será realizada al 5% de significancia, e intervalos para OR con el 95% de confianza.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El accidente cerebrovascular es la principal causa de discapacidad a largo plazo en adultos y la quinta causa de muerte en los Estados Unidos, con

aproximadamente 795 000 eventos de accidente cerebrovascular por año. El envejecimiento de la población, se espera que aumente la prevalencia del accidente cerebrovascular en 3,4 millones de personas entre 2012 y 2030.¹

La morbilidad asociada con el accidente cerebrovascular sigue siendo alta, con costos estimados en Norteamérica de \$ 34 mil millones por año para servicios de salud, medicamentos y días de trabajo perdidos. Es probable que las estimaciones de morbilidad y carga de costos, además, se basen en estudios de accidente cerebrovascular clínico y utilizando medidas tradicionales como la discapacidad física y los costos de atención médica, subestima la carga de la enfermedad cerebrovascular.²

La enfermedad cerebrovascular (ECV), es una entidad con importantes tasas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo, los factores que la predicen son diversos y están siendo estudiados ampliamente, sin embargo, en la última década se ha tomado interés a las enfermedades crónicas como un factor de riesgo. La enfermedad cerebrovascular en el Reino Unido es la segunda causa de muerte y la tercera en cuanto discapacidad funcional, en Latinoamérica y específicamente en Perú su incidencia es variable, pero se reporta generalmente en 20% con una tasa de mortalidad del 6.9% aproximadamente.³

La amplitud de distribución eritrocitaria o ADE, se propone como una opción para este propósito al predecir no sólo la aparición de un accidente cerebrovascular, sino también su resultado. La evidencia actual informa que este valor está incrementado en pacientes con accidente cerebrovascular comparados con aquellos que no la presentan, siendo un predictor de

significancia de mortalidad tanto cardiovascular como por otras causas en estos pacientes. ⁴

En el Hospital Belén de Trujillo durante el año 2018 se han identificado aproximadamente 138 casos de enfermedad cerebrovascular isquémica en la población adulta, de los cuales se registró mortalidad en el 32% de pacientes; por otro lado, el índice de distribución eritrocitaria es un examen de rutina que se puede encontrar en las historias clínicas de todos los pacientes con esta patología. A pesar de ello, con excepción de Moreno d, no se han hecho más estudios al respecto.

PROBLEMA

¿Es la elevación de la amplitud de distribución eritrocitaria factor pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Ani C, et al (2009, Estados Unidos), con el objetivo de evaluar la asociación de la ADE con el accidente cerebrovascular isquémico y su efecto sobre la mortalidad en dichos pacientes, para ello llevaron a cabo un estudio de cohorte histórica que incluyó a 480 personas de más de 25 años con un historial previo de EVC isquémico. Como resultados, la Amplitud de Distribución Eritrocitaria fue significativamente mayor en quienes tuvieron EVC isquémico (13.7 vs 13.2%, $p < 0.001$), y este valor aumentó en quienes fallecieron a causa de dicha enfermedad (13.9 frente a 13.3%, $p < 0.001$), luego de ajustar los factores de confusión, el ADE más alto predijo de forma independiente las muertes por todas las causas (HR: 2, $p < 0.001$), concluyendo así que el valor de la Amplitud

de Distribución Eritrocitaria elevado está asociado a la presentación de EVC isquémico y además predice la muerte por dicha causa. ⁵

Kim J, et al (2012, Japón), con el objetivo de analizar el valor de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria en el pronóstico luego de un EVC isquémico, llevó a cabo un experimento retrospectivo en la que incluyó a 847 participantes con primer evento de EVC isquémico que acudieron por emergencia dentro de los 7 días post inicio de sintomatología. El valor de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria fue más alto en quienes fallecieron en los 3 meses (14.04 vs 13.05%, $p < 0.001$). Luego de realizar el análisis multivariado por regresión logística encontraron una asociación independiente del ADE con la mortalidad (OR ajustado: 1.39) a los 3 meses luego del EVC isquémico, con área bajo la curva de 0.881. Concluyendo que un alto valor de ADE se asoció con un resultado funcional deficiente e incremento en la mortalidad luego de un EVC isquémico ⁶

Ramírez J, et al (2013), con el objetivo de determinar la relación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y los resultados del EVC isquémico, realizaron un estudio de casos y controles, en donde incluyeron 224 pacientes con diagnóstico de EVC isquémico y 224 controles sin enfermedad. En los casos la ADE fue de $14.48\% \pm 1.76$ y en los controles de $13.91\% \pm 1.43$, en donde hubo diferencia significativa con prueba T de Student ($p = 0.001$). Así mismo, quienes tenían más de 14.6% mostraron mayor riesgo de EVC isquémico en comparación con quienes tenían ADE menor a 13.27% (OR= 4.5, $p < 0.001$). El análisis de tendencia por Mantel-Haenszel, reflejó una correlación positiva entre el aumento de la ADE y la aparición de EVC isquémico, así mismo se relacionó con su gravedad y desenlace clínico, siendo mayor en quienes fallecieron a causa

del evento cerebrovascular ($p < 0.001$); concluyendo que la ADE es un parámetro hematológico que se debe tomar en cuenta en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con EVC isquémico ⁷

Söderholm M, et al (2015, Suecia), con el objetivo de relacionar el valor de la amplitud de distribución eritrocitaria con el mal pronóstico en la enfermedad cerebrovascular, llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva en donde incluyó a 26879 pacientes entre 45 y 73 años sin antecedentes de eventos coronarios y EVC previos. Entre sus resultados muestra que la incidencia de EVC isquémico fue de 6.9%, y este se presentó en las personas con un valor de ADE más alto (>45 fL), aumentando el riesgo en 1.31 veces ($p = 0.004$), así mismo un valor cada vez más alto de ADE se correlacionó con un aumento en la estenosis de la arteria carótida común ($p < 0.001$); concluyendo que este marcador es un valor útil en la detección y pronóstico de EVC ⁸

Turcato G, et al (2017, Italia), con el propósito de encontrar los factores predictivos significativos de resultados deficientes en los pacientes que presentan EVC isquémico. Ellos, en su estudio tipo retrospectivo, que incluyó a 837 participantes ingresados a una unidad de EVC debido a EVC isquémico luego de 12 horas de iniciado los síntomas, en donde encontraron que en los pacientes con resultados desfavorables (47.4%), el valor de la ADE fue significativamente superior que su contraparte (14 vs 13.6%, $p < 0.001$); así mismo fue un predictor significativo de resultado desfavorable dentro de los 3 meses post EVC isquémico (OR: 1.2, $p = 0.005$), concluyendo así que la ADE es una herramienta útil como predictor de resultados desfavorables en pacientes afectados por EVC isquémico en el lapso de 3 meses luego del evento. ⁹

Moreno D (2017, Perú), con el objetivo de evaluar la variación del valor de la Amplitud de distribución eritrocitaria en el margen de la funcionalidad y mortalidad de los pacientes afectados por Enfermedad cerebral vascular isquémico, realizó un estudio prospectivo y comparativo en donde dio seguimiento de 3 meses a 150 pacientes con un primer episodio de Enfermedad cerebral vascular isquémico pertenecientes al Hospital Belén de Trujillo y Hospital Regional Docente de Trujillo, en quienes aplicó encuestas de funcionalidad e indagó sobre la mortalidad, dividiendo en cuartiles el valor de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria: cuartil 1 (10.9 a 12.6%), cuartil 2 (12.6 a 13.1%), cuartil 3 (13.1 a 13.7%) y cuartil 4 (13.7 a 23.2%). Entre sus resultados muestra que hubo una incidencia de mortalidad del 10.6%, en donde la mayoría se encontraba en el cuartil 4 (21.4%), asociándose significativamente a mortalidad; concluyendo que el valor de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria es útil en la predicción de la mortalidad en pacientes con EVC isquémico.¹⁰

3. JUSTIFICACION DEL PROYECTO:

La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de discapacidad a nivel mundial y la segunda en muerte en todo el mundo, por lo tanto la identificación de los factores de riesgo o marcadores pronósticos ha sido motivo de estudio alrededor del mundo, el ADE que se incluye en el hemograma de rutina muestra el porcentaje de variación del tamaño de los eritrocitos, y se le ha catalogado como un marcador pronóstico de muerte por diferentes causas cardiovasculares, es así que considerando a la ECV como una de las enfermedades cardiovasculares con una de las mayores tasas de muerte se realizará el siguiente estudio cuya finalidad será conocer la utilidad de este marcador en la

estratificación del riesgo de los pacientes que ingresen por EVC isquémico, a fin de poder tomar las medidas y cuidados necesarios en estos pacientes evitando así su fallecimiento, mediante medidas de cambios de estilos de vida, adecuados controles de enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros.

4. OBJETIVOS:

4.1 General:

Demostrar que la elevación de la amplitud de distribución eritrocitaria es factor pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica.

4.2 Específicos:

- Determinar la amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con enfermedad cerebral vascular isquémica fallecidos.
- Determinar la amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con enfermedad cerebral vascular isquémica sobrevivientes.

5. MARCO TEORICO:

La enfermedad cerebrovascular (ECV) o accidente cerebrovascular es un problema de salud pública importante, debido a las altas tasas de incidencia, altas tasas de letalidad, los riesgos de discapacidad física y neuropsicológica residual y los costos directos e indirectos.¹¹ Se clasifica en eventos isquémicos, por aterotrombosis de vasos, embólico o hemodinámicos, y hemorrágicos como la hemorragia subaracnoidea, malformaciones vasculares o hemorragia intracerebral espontánea.¹²

La prevalencia internacional indica que al menos el 2.8% de la población general ha sufrido de ECV y al año, 795000 personas sufren un ECV nuevo o recurrente, de los cuales el 87% de son isquémicos, 10% hemorrágicos intracraneales y 3% hemorrágicos sub-aracnoides.¹³ Además, representa la segunda causa de mortalidad y la tercera de discapacidad global, lo cual afecta a quince millones de personas/año, de los cuales cinco millones mueren en forma instantánea y los demás quedan con invalidez secular.¹⁴

En los análisis internacionales se vió que la incidencia de ECV en el mundo está disminuyendo, sin embargo, en países en vías de desarrollo, la incidencia del ECV se ha incrementado en 100%¹⁵. En Perú se ha reportado una prevalencia de 6.8 % en las zona urbanas y 2.7% provenientes de las zonas rurales, de las cuales el 28.6 y 13.7%, eran respectivamente mayores de 65 años.¹⁶

Las principales características clínicas de un accidente cerebrovascular son, inicio repentino y súbito de los síntomas, en cuestión de segundos o minutos, asociado a síntomas y signos focales, es decir, un déficit neurológico explicado por una única lesión del cerebro, la cual puede ser evidenciada por una técnica de imagen.¹⁷⁻¹⁹

Existen diversos factores de riesgo para presentar un EVC, Lavados P, et al encontró que de los pacientes que habían sufrido un EVC, 40-50% tenían edad avanzada, entre el 15 y el 35 presentaron hipercolesterolemia, alrededor del 50% eran obesos y el 5 % tenía hipertrofia ventricular izquierda confirmada.²⁰ Así mismo, la hipertensión, enfermedad cardiaca, diabetes, el fumar tabaco, son otros de las principales factores de riesgo; dejando a la apnea del sueño,

ansiedad, angustia, depresión, migraña y alto consumo de alcohol como factores asociados para la enfermedad.^{21,22}

El término EVC isquémico abarca una amplia gama de trastornos heterogéneos, que dependen de la gravedad clínica, desde déficits transitorios a casos graves, y de la causa, como aterosclerosis, cardioembolismo, oclusión de vasos pequeños, vasculopatías y causas indeterminadas.²³ Los factores de riesgo para este subtipo de ECV son similares al resto, de ellos se conoce a la fibrilación auricular (24), diabetes mellitus, fumar y además se sabe que la hipertensión arterial es responsable de múltiples daños cerebrales por la micro y macroangiopatía aterosclerótica.^{25, 26} La mortalidad en estos pacientes se ve predispuesta por distintas características subyacentes del propio paciente o externas,^{27, 28, 29, 30,31}

Un marcador estrechamente relacionado con los eritrocitos es la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), el cual es un índice de variabilidad del volumen de eritrocitos (anisocitosis) y se informa de forma rutinaria como parte de un conteo completo de células sanguíneas.³²

Tradicionalmente como marcador de eritropoyesis no efectiva, la ADE se usa generalmente para diferenciar la causa de la anemia,³³ sin embargo también se ve alterada en situaciones de producción eritrocitaria ineficaz o en el aumento de la velocidad de muerte eritrocitaria, que suelen producirse en situaciones de estrés, inflamación o infección.³⁴

Recientemente, varios estudios han demostrado que el ADE fue un predictor fuerte e independiente de la mortalidad en la población general,³⁵ así como en enfermedades cardiovasculares por diferentes causas y en condiciones severas

que incluyen insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica e infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, enfermedades oncológicas y trasplante renal³⁵

El mecanismo biológico exacto entre el índice de distribución eritrocitaria y el ictus isquémico sigue sin estar claro. La inflamación y el estrés oxidativo podrían estar involucrados en la asociación entre el índice de distribución eritrocitaria y en el accidente cerebrovascular isquémico³⁶. La inflamación puede disminuir la tasa de supervivencia de los glóbulos rojos, inhabilitar la formación de glóbulos rojos, la que finalmente ocasiona una lesión celular. Algunos estudios han sugerido que el índice de distribución eritrocitaria fue similar al receptor del factor de necrosis tumoral o Proteína c reactiva (PCR), que también son marcadores de inflamación³⁷.

Una diversidad de citoquinas inflamatorias se puede usar como un parámetro, suscitando que mayores niveles de inflamación y elevadas concentraciones de índice de distribución eritrocitaria en adultos mayores sin alteración de la hemoglobina y están fuertemente relacionados con la formación de eritropoyetina; mientras tanto, resultó negativa en aquellos en los que se asoció anemia³⁸.

La tasa de sedimentación en pacientes con el índice general de desequilibrio entre la oxidación in vivo y la antioxidación, lo que resulta en la infiltración de neutrófilos, aumento de la secreción de proteasas y acumulación de un gran número de intermedios de oxidación; esto condiciona un efecto negativo producido por los radicales libres en el cuerpo y un factor importante que conduce al envejecimiento y la enfermedad.³⁹

La alteración entre una sustancia oxidante y antioxidante provocará injuria oxidativa a los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando el ciclo de vida de los hematíes. Esto puede conllevar a ocasionar más daño lesivo a nivel de la cubierta celular de los glóbulos rojos, mayor fragilidad de los glóbulos rojos, reducción de la maduración de los glóbulos rojos. y la longevidad de los glóbulos rojos y la elevación de índice de distribución eritrocitaria^{40,41}.

Por otro lado, algunas series de casos han reportado que las sustancias oxidantes y antioxidantes, se relacionaron con un EVC isquémico y daño lesivo por reperfusión. El daño oxidativo afectaría el resultado funcional y mortalidad por accidente cerebrovascular. Estudios recientes han demostrado que los antioxidantes pueden mejorar la capacidad antioxidante del organismo, reduce la sangre de lípidos y daño oxidativo por accidente cerebrovascular isquémico. En otras palabras, se relacionaron con los niveles de oxidación y antioxidantes, que se relacionaron con la gravedad del accidente cerebrovascular isquémico (incluida la esclerosis parotídea)^{42,43}.

6. HIPÓTESIS:

La elevación de la amplitud de distribución eritrocitaria es factor pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica.

7. METODOLOGIA:

7.1 Población, muestra y muestreo:

Población

Pacientes con enfermedad cerebral vascular isquémica atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2016-2018.

La población será dividida en:

CASOS: Pacientes fallecidos por enfermedad cerebrovascular isquémica

CONTROLES: Pacientes sobrevivencia a la enfermedad cerebrovascular isquémica

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico médico de enfermedad cerebral vascular isquémica, que hayan acudido dentro de las 12 horas de iniciado los síntomas. De ambos sexos, edad mayor o igual a 40 años, con datos completos en la historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otro tipo de enfermedad cerebrovascular, con diagnóstico de fibrilación auricular, vasculopatía, aneurisma, traumatismo craneoencefálico nuevo o anterior, enfermedad neoplásica, VIH/SIDA, infecciones hepáticas víricas, neumonía

intrahospitalaria o adquirida en la comunidad, o haber necesitado de reanimación cardiopulmonar.

Unidad de análisis:

El paciente con enfermedad cerebral vascular isquémica atendidos en el Hospital Belén-Trujillo, 2016-2018.

Unidad de muestra

La historia clínica del paciente con enfermedad cerebral vascular isquémica atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2016-2018

Muestra:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizaría la fórmula estadística para comparar la amplitud eritrocitaria, en escala ordinal, entre casos (fallecidos) y controles (sobrevivientes), dada por:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{6(p - 0.5)^2}$$

Donde,

- n Tamaño de la muestra para cada grupo
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I
- $Z_{\beta} = 0.842$ Valor normal con 20% de error tipo II
- $p = 2/3$ Probabilidad de que la amplitud eritrocitaria en los fallecidos sea superior a los sobrevivientes.

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2}{6(2/3 - 0.5)^2}$$

$n = 78$ pacientes/grupo

Es decir,

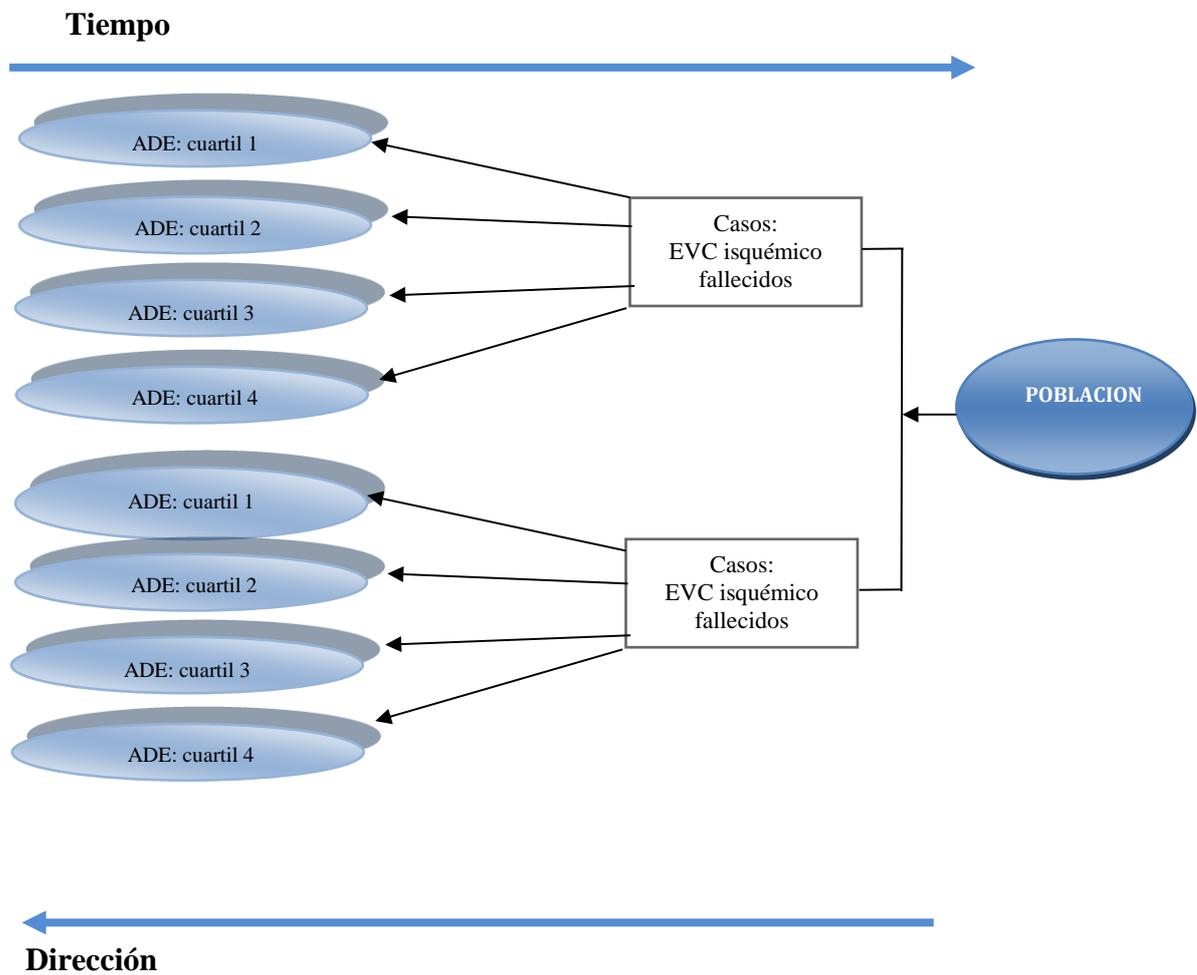
CASOS (fallecidos) : 78 pacientes.

CONTROLES (sobrevivientes) : 78 pacientes.

7.2. Métodos

Tipo de estudio: El estudio será analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo.

Diseño: Casos y controles, cuyo esquema es:



8. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	Tipo y Escala
INDEPENDIENTE			
Amplitud de distribución eritrocitaria	El grado de heterogeneidad del volumen de glóbulos rojos, obtenido del hemograma de ingreso al hospital.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuartil 01 • Cuartil 02 • Cuartil 03 • Cuartil 04 	Cuantitativa ordinal
DEPENDIENTE			
Mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica	Fallecimiento dentro de los últimos 30 días después de haber ingresado al hospital por ECVI (confirmado por tomografía computarizada), en cuya causa de muerte figure la enfermedad cerebrovascular.	<ul style="list-style-type: none"> • CASO: Fallecido • CONTROL: Sobreviviente 	Cualitativa Nominal Dicotómica

Procedimientos y técnicas:

Se solicitará la autorización de la Facultad de Medicina de la UPAO para ejecutar el proyecto, así como también al Hospital Belén de Trujillo para tener acceso al área de archivos.

Se solicitarán las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular 2016-2018, de donde se seleccionarán los de causa isquémica mediante tomografía.

Se seleccionarán los casos como los pacientes que hayan fallecidos dentro de los 30 días del evento cerebrovascular, considerando los criterios de inclusión y exclusión. Y, los controles a los pacientes que sobrevivieron.

Se tomará en cuenta el valor de ADE del hemograma del ingreso hospitalario, los cuales serán empleados para obtener los cuartiles 1, 2, 3 y 4, y los pacientes clasificarlos en uno de los cuartiles.

Los datos serán escritos en la “hoja de recolección de datos” la cual considera todas las variables del cuadro 7.3 de “definición operacional de variables”, para posteriormente procesarlos estadísticamente.

Plan de análisis de datos:

Los datos serán ordenados en una Hoja de cálculo de Excel® 2016 para luego ser analizados con el programa SPSS 25 de Windows, según:

- **Estadística descriptiva:** se utilizarán frecuencias y porcentajes, tanto para la amplitud eritrocitaria como para la mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica.

- **Estadística analítica:**

Se empleará la prueba de Mann-Whitney para comparar la amplitud eritrocitaria de los fallecidos y sobrevivientes, aprovechando la ordinalidad de la amplitud.

Además, se aplicará el análisis de regresión logística para evaluar el pronóstico de muerte por enfermedad cerebrovascular isquémica en cada grupo de pacientes. (Q2, Q3 y Q4), tomando como referencia los pacientes del cuartil 1 (Q1). La prueba de Wald será realizada al 5% de significancia, e intervalos para OR con el 95% de confianza.

Estadígrafo de estudio:

El odds ratio (OR), para evaluar la mortalidad entre pacientes que conforman cada uno de los cuartiles.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar nuestro proyecto, previamente se solicitará a la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo para la revisión y posterior aprobación de éste. Así mismo, y los permisos pertinentes en el HBT, de donde se obtendrán la información requerida estipuladas en las normas de Helsinki,⁴⁴ la ley general de salud peruana⁴⁵ y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú,⁴⁶ los cuales evalúan la credibilidad de la información registrada y que sólo deben ser empleados para fines estudios pertinentes de investigación.

a. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761–75.
2. Davalos L, Malaga G. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2014; 31(2): 393-401.
3. Kara H, Degirmenci S, Bayir A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:733
4. Balta S, Demir M, Demirkol S, et al. Red cell distribution width is related to stroke in patients with heart failure. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:190.
5. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2009; 277(1-2):103-8.
6. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam C, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):349-56.
7. Ramírez J, Gonzalez M, Ollero A, Roa AM, Gómez MJ, Constantino A. Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study. *Int J Stroke.* 2013; 8(6):E36.
8. Söderholm M, Borné Y, Hedblad I, Persson M, Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid

atherosclerosis: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124957.

9. Turcato G, Cervellin , Cappellari G, Bonora A, Zannoni M, Bovi P, et al. Early function decline after ischemic stroke can be predicted by a nomogram based on age, use of thrombolysis, RDW and NIHSS score at admission. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(3): 394-400.
10. Moreno D. Asociación entre la variación de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) con las categorías funcionales y mortalidad en pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémico. (Tesis para optar el título de médico cirujano). Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
11. Meschia JF1, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):35-40.
12. Radu R, Terecoasă E, Băjenaru O, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 159:93-106.
13. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38-360.
14. Favate A, Younger D. Epidemiology of Ischemic Stroke. *Neurol Clin*. 2016; 34(4): 967-80
15. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusionimaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1009-1018.

16. Davalos L, Málaga G. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2014; 31(2): 400-1.
17. Ojaghihaghighi S, Vahdati S, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med.* 2017; 8(1): 34-38.
18. Baştan B, Günaydin S, Balci F, Acar H, Mutlu A, Özer F, et al. Ischemic Stroke in the Elderly: Septuagenarians Versus Octogenarians. *Noro Psikiyatr Ars.* 2016; 53(4): 334-7.
19. Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavee C, Spinewine A, Boland B. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging.* 2014; 9:1091-9.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131: e29–e322
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45: 3754–3832.
22. Wang H, Sun W, Ji Y, Shi J, Xuan Q, Wang X, et al. Trends in age-specific cerebrovascular disease in the European Union. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(11): 4165-73.
23. Portegies M, Koudstaal P, Ikram M. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138(3): 239-61

24. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ: Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004; 35:948–51.
25. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001; 56:921–6.
26. Laloux P, Ossemann M, Jamart J: Family history of hypertension is not an independent genetic factor predisposing to ischemic stroke subtypes. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:247–9
27. Boehme A, Esenwa C, Elkind M. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-495.
28. Tang Z, Zhou T, Luo Y, Xie C, Huo D, et al. Risk Factors for Cerebrovascular Disease Mortality among the Elderly in Beijing: A Competing Risk Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(2): e87884.
29. Morales C, Aguirre C, Machado J. Factores predictores de mortalidad por accidente cerebrovascular en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira (Colombia). *Salud, Barranquilla.* 2016; 32(1):
30. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S, et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(2):349-356.
31. Alonzo C, Zurrus M, Brescacin L, Lazzi A, Camera L, Waisman G, et al. Risk Factors for Ischemic Stroke Mortality. *Neurology.* 2015; 82(10): 93

32. Lippi G, Pavesi F, Bardi M, Pipitone S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers. *Clin Biochem.* 2014; 47(12): 1100-1103.
33. Miyamoto K, Inai K, Takeuchi D, Shinohara T, Nakanishi T. Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease. *Circ J.* 2015;79(5):1100-6.
34. Bateman R, Sharpe M, Singer M, Ellis C. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): E1932.
35. Kim S, Yeon J, Park K, Oh S, Choi S, Kim Y, et al. The association of Red cell distribution width and in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24:81.
36. Shah N, Pahuja M, Pant S, Handa A, Agarwal V, Patel N, et al. Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: Insights from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III. *Int J Cardiol.* 2017; 232: 105-10.
37. Abrahan L, Ramos J, Cunanan E, Tiongson M, Punzalan F. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res.* 2018; 9(3): 144–152.
38. Kheirkham S, Jenab Y, Ghoreyshi SM, Gohari K, Lotfi M, Jalali A, et al. Association between elevated red blood cell distribution width and long-term mortality in acute pulmonary embolism. *Turk J Med Sci.* 2018; 48(2): 318-23.

39. Mucsi I, Ujszaszi A, Czira ME, Novak M, Molnar MZ: Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:641– 651.
40. Targoński R, Sadowski J, Starek M, Targoński R, Rynkiewicz A. Prognostic significance of red cell distribution width and its relation to increased pulmonary pressure and inflammation in acute heart failure. *Cardiol J.* 2018; 1: 1-19.
41. Jagadeswaran D, Indhumathi E, Hemamalini A, Sivakumar V, Soundararajan P, Jayakumar M. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr.* 2019; 38(1):341-347.
42. Kennedy D, Knight K. Inflammatory Changes in Bone Marrow Microenvironment Associated with Declining B Lymphopoiesis. *J Immunol.* 2017; 198(9): 3471-9.
43. Ma J, Dou Y, Zhang H, Thijssen S, Williams S, Kuntsevich V, et al. Correlation between Inflammatory Biomarkers and Red Blood Cell Life Span in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):200-5.
44. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
45. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
46. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.

6. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

N °	TIEMPO ETAPAS	2019											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1	Elaboración del proyecto	■											
2	Presentación del Proyecto	■											
3	Revisión bibliográfica.		■										
4	Reajuste y validación de instrumentos		■										
5	Trabajo de campo y captación de información			■	■	■	■	■	■	■			
6	Procesamiento de datos										■	■	
7	Análisis e interpretación de datos											■	
8	Elaboración del informe											■	■
9	Presentación del informe												■
10	Sustentación												■

b. PRESUPUESTO

BIENES.

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
2.3.1 5.12	Hoja de papel	1 paquetes	10.00	10.0
	Cuaderno	1	5.00	5.00
	Bolígrafos	10	0.50	5.00
	Folder manila	1 paquete	5.00	5.00
	Disco CD	10 Unidades	1.00	10.00
SUBTOTAL				50.00

SERVICIOS

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Costo total (S/)
2.3.21.21	Movilidad	6 meses	30.00	180.00
2.3.15.1	Copias e impresiones	6 meses	10.00	60.00
2.3.22.21	Telefonía móvil	6 meses	20.00	120.00

2.3.22.23	Uso de internet	6 meses	20.00	120.00
2.3.22.22	Solicitud de permiso.	-	-	100.00
	Revisión de Historias.	-	-	300.00
2.3.27.499	Asesoría estadística	1 mes	200.00	200.00
Subtotal				850.00

PRESUPUESTO TOTAL: S/ 900 soles.

Financiamiento: autofinanciado.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título:

**AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA ELEVADA COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE MUERTE POR ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA**

Muerte por EVC ISQUÉMICO: SI () NO ()

- **ADE:** _____%
- **Edad:** _____ años
- **Sexo:** Masculino () Femenino ()
- **Dependencia:** SI () NO ()
- **Morbilidad:** SI () NO ()
DM-2 () HTA () IC ()
- **Hemoglobina:** _____
- **Obesidad:** SI () NO ()
- **Amplitud de distribución eritrocitaria:** ELEVADA () NO
ELEVADA ()