

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO
**EFECTO DEL TRATAMIENTO PREVIO CON METFORMINA EN LA SEVERIDAD
DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Castillo Yumbato, Jhonathan David

Jurado Evaluador:

Presidente: Aguilar Mosqueira, Abner Humberto

Secretario: Salas Ruiz, Carlos Efrén

Vocal: Sosa Guillen, Noemi Matilde

Asesor:

Bardales Zuta, Víctor Hugo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 14/07/2023

EFFECTO DEL TRATAMIENTO PREVIO CON METFORMINA EN LA SEVERIDAD DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

INDICE DE SIMILITUD

16%

FUENTES DE INTERNET

10%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe	Fuente de Internet	4%
2	1library.co	Fuente de Internet	4%
3	www.gu.se	Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego	Trabajo del estudiante	1%
5	www.wjgnet.com	Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Indiana University	Trabajo del estudiante	1%
7	Ramón García-Trabanino, Ramses Badilla-Porras, Kenneth Carazo, Karen Courville et al. "Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la		1%

Enfermedad de Fabry", Nefrología Latinoamericana, 2017

Publicación

8	Submitted to Universidad Ricardo Palma	1 %
	Trabajo del estudiante	
9	publications.lsmuni.lt	1 %
	Fuente de Internet	
10	downloads.hindawi.com	1 %
	Fuente de Internet	
11	pjmhsonline.com	1 %
	Fuente de Internet	
12	wjgnet.com	1 %
	Fuente de Internet	
13	www.ajol.info	1 %
	Fuente de Internet	

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Victor Hugo Bardales Zuta, docente del Programa de Estudio Medicina Humana o Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Efecto del tratamiento previo con metformina en la severidad del accidente cerebrovascular Isquémico" autor Jhonathan David Castillo Yumbato, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un Índice de puntuación de similitud de 18%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 14 de Julio del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 15 de Julio 2023

Apellidos y nombres del asesor

Bardales Zuta Victor Hugo

DNI: 07924254

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

FIRMA



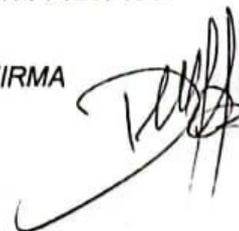
.....
Dr. Victor H. Bardales Zuta
Medicina Interna
*MP. 26313 RNE 11977

Apellidos y nombres del autor

Castillo Yumbato Jhonathan David

DNI: 74237434

FIRMA



DEDICATORIA

A Dios, por iluminar mi camino y cuidarme en todo momento, por darme fuerzas en los momentos más difíciles para poder cumplir con mis objetivos.

A mis padres, las dos personas más importantes de mi vida y que siempre me dieron todo su apoyo, gracias por todo el amor, el esfuerzo y las experiencias todos estos años; desde el primer día me dijeron que siempre podía con todo y si no ustedes siempre estarían para ayudarme.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor Víctor Hugo Bardales Zuta, por haber aceptado ayudarme en este proyecto, por su paciencia y consejos brindados todo este tiempo

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, cohorte retrospectiva en la cual se examinaron las historias clínicas del período 2016-2021 del Hospital Víctor Lazarte Echegaray encontrándose 153 historias clínicas de pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales, 51 historias fueron de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo de metformina y 102 historias de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo sin tratamiento previo de metformina

RESULTADOS: Con relación a la severidad del accidente cerebrovascular isquémico y el consumo de metformina se encontró que en los pacientes con tratamiento previo de metformina el 51% de los casos revisados tuvieron un nivel moderado según la NIHSS y 49% fueron severos, mientras que de los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontraron que 1% (n=102) de los casos tuvieron un nivel leve según la NIHSS, 41.2% un nivel moderado y 57.8% nivel severo.

CONCLUSIONES:

El tratamiento previo con metformina no disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Accidente cerebrovascular isquémico, metformina, diabetes

ABSTRAC

OBJECTIVE: To determine if prior treatment with metformin decreases the severity of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective cohort study was carried out in which the clinical records of the period 2016-2021 of the Víctor Lazarte Echegaray Hospital were examined, finding 153 clinical records of patients who suffered an ischemic stroke who met the inclusion criteria, of which, 51 records were from patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus with prior metformin treatment and 102 records of patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus without prior metformin treatment

RESULTS: In relation to the severity of the ischemic stroke and prior metformin treatment, it was found that 51% of the patients with prior metformin treatment had a moderate level according to the NIHSS and 49% were severe, while of the patients without prior metformin treatment, it was found that 1% (n=102) of the cases had a mild level according to the NIHSS, 41.2% a moderate level and 57.8% severe level.

CONCLUSIONS: Prior treatment with metformin does not decrease the severity of stroke in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS: Ischemic stroke, metformin, diabetes

INDICE

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN	7
ABSTRAC.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
1.2. OBJETIVOS.....	15
1.2.1. OBJETIVO GENERAL:.....	15
1.2.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:	15
1.3. HIPÓTESIS:	16
1.3.1. H0: El tratamiento previo con metformina no disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	16
1.3.2. Ha: El tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	16
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	17
2.1. MÉTODO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	17
2.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	17
2.2.1. POBLACIÓN.....	17
2.2.2. MUESTRA Y MUESTREO.....	18
2.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	20
2.4. PROCEDIMIENTO	23
2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	23
2.5.1. DESCRIPCIÓN	23
2.5.2. ANÁLISIS	24
2.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	24
III. RESULTADOS	25
IV. DISCUSIÓN.....	30
V. LIMITACIONES	32
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
IX. ANEXOS:.....	40

I. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) es una enfermedad incapacitante y potencialmente mortal, es considerada por la OMS como la segunda causa de muerte en todo el mundo, con 6 mil millones de muertes solo en 2016 (1), en la actualidad Perú, no cuenta con un registro nacional de datos epidemiológicos sobre el ACVI pero un estudio realizado en Cuzco de estima que una prevalencia cruda de 6.47 cada 1000 (2), además Castañeda et al estimó mortalidad de 19.6% en Lima, finalmente el estudio INTERSTROKE, en el cual estuvo incluido Perú entre 32 países se obtuvieron datos de la distribución por tipo de ACV correspondiendo un 77,3% de origen isquémico y 22,7% hemorrágicos (3)

Un ACVI es un infarto del sistema nerviosos central acompañado de confusión, debilidad, dificultad para caminar, dolor de cabeza, etc (4,5). La isquemia es el inicio de un desequilibrio iónico que produce inflamación, producción de radicales, disrupción de radicales libres, disrupción de la barrera hematoencefálica, apoptosis, necroptosis y necrosis (6). El tratamiento de la fase aguda, si se implementa durante las primeras 3-4.5 horas, disminuye la sintomatología y mejora la evolución a corto y largo plazo, debido a esto es requerida atención rápida y de alta calidad, este se basa en el control de la presión, manejo de la temperatura y glucosa, administración de alteplasa (rtPA) y de ser elegible el paciente; trombectomía mecánica (7). En Perú el diagnóstico y tratamiento son un reto, en Lima solo el 4,8% es atendido con alteplasa y solo el 23-30% de los pacientes es atendido en las 3 primeras horas en que ocurre el ACVI, esto sumado al desconocimiento de la población sobre los factores de riesgo y síntomas aumenta el problema actual de la enfermedad (3)

La diabetes mellitus (DM) es uno de los factores de riesgo más comunes en pacientes que han sufrido un episodio de ACVI, entre el 25%-45% de los pacientes con diagnóstico de ACVI son diabéticos, esto se asocia hasta con un 60% de recurrencia (8). La American Diabetes Association (ADA) propone como tratamiento de primera línea el uso de metformina en personas con DM debido a su bajo riesgo de causar hipoglicemia, su bajo costo y su viabilidad en pacientes con baja tasa de filtración glomerular ($30 \text{ mL/ min/1.73m}^2$) (9)

La metformina es una biguanida que se estima es usada por aproximadamente 120 millones de personas actualmente, esto debido a que es usada como tratamiento y prevención de la DM, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico y su muy fácil acceso para toda la población. La metformina tiene múltiples mecanismos de acción entre los cuales se encuentra la disminución de la gluconeogénesis mediante la reducción de la oxidación del NADH y disminución de la síntesis de ATP, produciendo aumento de consumo de glucosa del músculo, también se teoriza que utiliza la vía del AMPK para aumentar la oxidación de ácidos grasos, además la metformina ofrece efectos hipoglicemiantes, sobre el metabolismo de los lípidos, en la coagulación, antiinflamatorios, en el sistema cardiovascular y en el síndrome de ovario poliquístico (10)

Toom Leech et al teoriza que la metformina actúa al reducir la inflamación, el estrés oxidativo, la disrupción de la barrera hematoencefálica y pérdida de la regulación mitocondrial previniendo la muerte neuronal y mejorando el deterioro cognitivo en personas con ACVI (11). Para poder determinar el deterioro y daño a nivel cognitivo que ha sufrido un paciente con ACVI se puede usar la National Institute of Health Stroke Score (NIHSS), esta escala toma en consideración el nivel de conciencia, los campos visuales, movimientos oculares, simetría facial,

fuerza motora, sensación, coordinación, negligencia y extinción, con estos factores, el evaluador puede obtener un predictor de hasta 3 meses post ACVI según la puntuación alcanzada en el NIHSS (7)

Laura P. Westphal et al 2020 analizó la asociación del tratamiento previo con metformina y la severidad del ACVI en paciente que recibieron trombólisis, usando la NIHSS para evaluar la severidad ACVI en la admisión, de 10513 pacientes que recibieron trombólisis por un accidente cerebrovascular isquémico se tomaron a 1919 en una cohorte en la que se compararon 2 grupos, uno conformado por pacientes que habían estado en tratamiento con metformina previo al ACV y otro que no estuvo en tratamiento con metformina, obteniendo mejores resultados en la NIHSS en admisión los pacientes que estuvieron en tratamiento con metformina previo al ACV comparado a los pacientes que no estaban en tratamiento con metformina previo (-1.05, 95% CI, -1.72 to -0.38) (12)

David M. Charytan et al en su artículo sobre la metformina y su relación con eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 realizo una cohorte en 4038 participantes de los cuales 591 habían estado llevando tratamiento con metformina cuando fueron incluidos mientras que 3447 no usaron metformina cuando fueron incluidos, en ambos grupos se buscó el ratio de mortalidad asociado a falla cardiaca, infarto de miocardio, ACV, isquemia cardiaca y enfermedades renales, en los cuales se halló que la metformina se asoció de manera independiente con una tasa baja de mortalidad por todas las causas (HR, 0.49; 95% CI, 0.36-0.69) (13)

Li-Nien Chien et al en 2017 realizó un estudio de casos y controles investigando la relación de la metformina con el riesgo de ACV en personas diabéticas en hemodiálisis, de 17760 pacientes diabéticos en 1353 tuvieron un accidente

cerebrovascular y estos fueron estudiados junto a 5412 pacientes que no tuvieron accidente cerebrovascular y además fueron separados según los pacientes que estuvieron en tratamiento previo con metformina y los que no, en estos se halló que los pacientes que estuvieron en tratamiento previo con metformina fueron más propensos a sufrir ACV (adjusted OR: 1.64; 95% CI, 1.32–2.04; P<0.001) (14)

Yohei Mima et al en el 2015 investigó la relación del tratamiento previo con metformina y la severidad del ACVI en 482 pacientes japoneses complicados con ACVI por DM tipo 2 durante el periodo Abril 2010- Septiembre 2014, usando una cohorte retrospectiva conformada por 355 personas se encontró a la metformina como el único agente hipoglicemiante favorable en la severidad del ACVI, mediante el uso de la NIHSS para determinar la severidad y se obtuvo un OR: 2.12(IC:95%,1.13-3.98; P:0.026) para menor puntaje en la escala del NIHSS, concluyendo que el tratamiento previo con metformina es asociado a disminución de la severidad del ACVI, sin embargo también sugiere que se necesitan más estudios para confirmar sus hallazgos (15)

Konstantinos Tziomalos et al en el 2015 realizó un estudio con el objetivo de evaluar si el uso de antidiabéticos (inhibidores del DDP-4, insulina, sulfonilureas y metformina) afectaba la severidad y mortalidad del ACVI y si hay diferencias en el efecto que pueden tener los diferentes fármacos antidiabéticos, durante Septiembre 2010- Noviembre 2012 de 378 personas con ACVI, se usó de un estudio de cohorte prospectivo en 123 pacientes, usando la NIHSS para establecer la severidad del ACVI se encontró que pacientes que habían recibido inhibidores del DDP-4 tuvieron menos puntaje de NIHSS al pasar los días comparado a los otros antidiabéticos, además se obtuvo que los predictores independientes de mortalidad fueron la edad (RR:1.27, IC:95%,1.01-1.60; p<0.05) y el NIHSS en la

admisión (RR:1.33, IC:95%,1.09-1.61; $p<0.005$) , concluyendo que el tratamiento previo con DDP-4 se asocia a disminución de la severidad del ACVI a diferencia del tratamiento previo con metformina, sulfonilureas e insulina, sin embargo resalta que la data reportada no es concluyente por lo que más estudios son necesarios (16)

Simon j. Griffin et al, 2017, estudió la relación de la metformina y las enfermedades cardiovasculares, tomando en cuenta que se incluyó: infarto agudo de miocardio, ACV, enfermedad vascular periférica y muerte por causa cardiovascular, como enfermedad cardiovascular. Mediante un metaanálisis de 10 artículos obtenidos de MEDLINE y EMBASE (bases de datos electrónicas) se logró asociar la metformina con un menor riesgo de enfermedad vascular, tomando en cuenta infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y muerte por causa cardiovascular con excepción del ACV y obteniendo un RR=1.04 (IC: 95%, 0.50, 1.31) para ACV, concluyendo que la metformina reduce el riesgo de muerte por todas las causas en un 16%, pero aumenta el riesgo de ACV en 48% (17)

Cristianne L. Roumie et al, en 2019, comparó los tratamiento de sulfonilureas y metformina asociados a los “major adverse cardiovascular events” (MACE) o evento cardiovascular severo adverso en pacientes diabéticos con función renal reducida, de 67 749 usuarios de metformina y 28 967 usuarios de sulfonilureas ,provenientes de los Estados Unidos, se empleó una cohorte retrospectiva 1048 usuarios de metformina y 1394 usuarios de sulfonilureas desarrollaron un MACE (considerando infarto agudo de miocardio, ACV, ataque isquémico transitorio y muerte por causa cardiovascular), dando como resultado que la HR ajustada por causa específica (aHR) para MACE fue de 0.80 (IC 95%, 0,75-0,86) entre los usuarios de metformina en comparación con sulfonilurea, concluyendo que la

metformina se asocia con un menor riesgo de MACE (18)

En el Perú el ACVI es una de las emergencias neurológicas más comunes y principales, causando discapacidad mental y física e incluso la muerte, esta patología es objeto de investigación, por lo que estudios sobre factores de riesgo y de protección son necesarios para ampliar el conocimiento actual que se tiene sobre los ya conocidos, la metformina es un fármaco que ha sido investigado ampliamente a lo largo de los años y aun actualmente se siguen haciendo estudios ya que sus propiedades son beneficiosas en diferentes ramas de la medicina incluyendo la neurología, por lo que realizar este proyecto de investigación aumentará la gran base de datos que hay actualmente sobre las propiedades de la metformina y además aportara datos sobre si el uso de la metformina disminuye la severidad del ACVI. Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente es que yo tomé la decisión de realizar este trabajo.

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si el tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

1.2.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:

2. Determinar la prevalencia de las características clínicas (sexo y edad), comorbilidades (HTA, fumador, dislipidemia y ERC) y

antecedentes (consumo de sulfonilureas e insulina) en los pacientes diabéticos que sufrieron ACVI con tratamiento previo de metformina.

3. Determinar la prevalencia de las características clínicas (sexo y edad), comorbilidades (HTA, fumador, dislipidemia y ERC) y antecedentes (consumo de sulfonilureas e insulina) en los pacientes diabéticos que sufrieron ACVI sin tratamiento previo de metformina.
4. Comparar las características clínicas (sexo y edad), comorbilidades (HTA, fumador, dislipidemia y ERC) y antecedentes (consumo de sulfonilureas e insulina) en los pacientes diabéticos que sufrieron ACVI con tratamiento previo de metformina y sin tratamiento previo de metformina.

1.3. HIPÓTESIS:

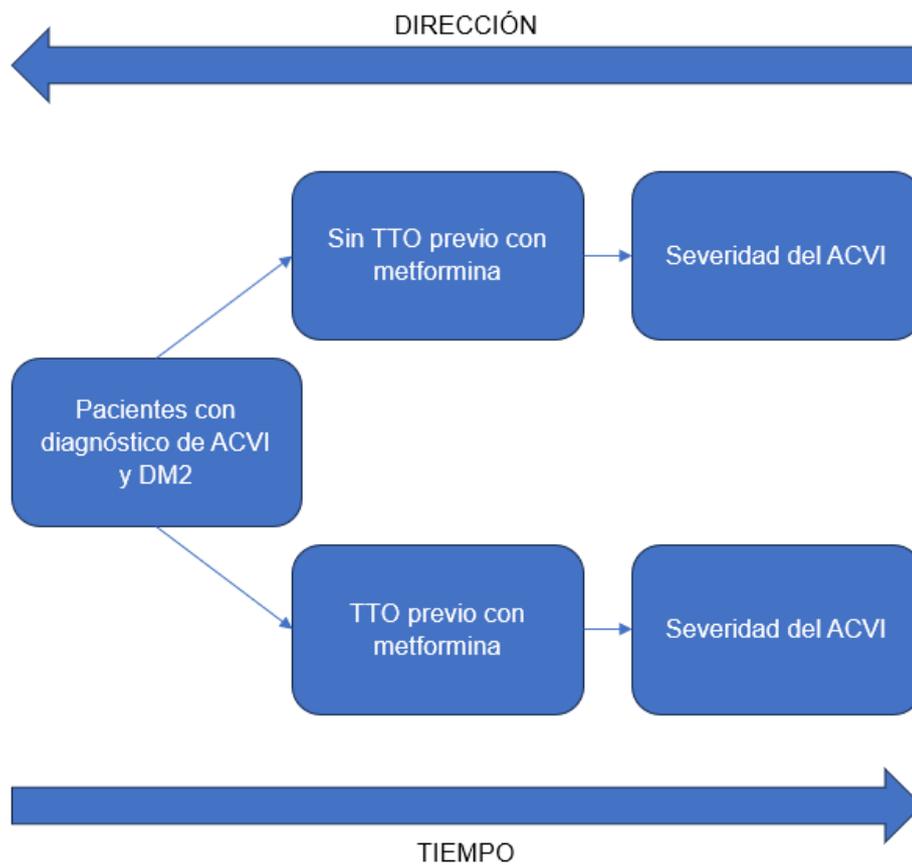
1.3.1. H₀: El tratamiento previo con metformina no disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

1.3.2. H_a: El tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. MÉTODO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo



2.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

2.2.1. POBLACIÓN

Conformada por todos los pacientes diabéticos diagnosticados con ACVI en el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

2.2.2. MUESTRA Y MUESTREO

Población diana o universidad: Personas con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticadas de ACVI

Población de estudio: Personas con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticadas de ACVI, estos deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión citados

Criterios de selección:

Cohorte expuesta:

Criterios de inclusión:

- Personas que superen los 40 años
- Varón o mujer
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Diagnóstico de ACVI
- Tratamiento previo de metformina por 30 días.

Criterios de exclusión:

- Personas con ACVH
- Presencia de antecedentes como otro ACV independientemente si es isquémico o hemorrágico y/o enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5.

Cohorte no expuesta:

Criterios de inclusión:

- Personas que superen los 40 años
- Varón o mujer
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Diagnóstico de ACVI

Criterios de exclusión:

- Personas con diagnóstico de ACVH
- Presencia de antecedentes como otro ACV independientemente si es isquémico o hemorrágico y/o enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5.

Tipo de muestreo: Aleatorizado sistemático

- **Unidad de análisis:**

Constituido por los pacientes admitidos durante el periodo 2016-2021, además deben cumplir con los criterios de selección

- **Unidad de muestreo:**

Constituido por las historias clínicas de los pacientes admitidos durante el periodo 2016-2021, además deben cumplir con los criterios de selección

- **Tamaño de la muestra:**

Se usará la fórmula estadística para comparación de dos proporciones muestras independientes para el cálculo del tamaño de la muestra.

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2) o el test exacto de Fisher:

$$m_1 = \frac{n_1}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\phi)}{\phi n_1 |P_1 - P_2|}} \right]^2; m_2 = \phi m_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
 - ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
 - $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.
-
- n_1 ó m_1 es el tamaño de la muestra de expuestos,
 - n_2 ó m_2 es el tamaño de la muestra de no expuestos,

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de Confiabilidad al 95% de confianza)
- $Z_{1-\beta} = 1,2816$ (Potencia de prueba del 90%)
- $P_1 = 75,3\%$ (Metformina)
- $P_2 = 47\%$ (sin metformina)
- $\phi = 2$

La muestra estará constituida por 51 pacientes que consumen metformina y 102 que no consumen metformina, en total se necesitan 153 pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico.

Datos:

Riesgo en expuestos:	75,300%
Riesgo en no expuestos:	47,000%
Riesgo relativo a detectar:	1,602
Razón no expuestos/expuestos:	2,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
90,0	51	102	153

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

2.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICE	INDICADORES
INDEPENDIENTE Consumo de metformina	CL	Nominal	HC	SI
				NO
DEPENDIENTE Nivel de	CL	Ordinal	NIHSS	LEVE (NIHSS: 0-7)

severidad del ACVI				MODERADO (NIHSS: 8-13)
				SEVERO NIHSS (14-21)
				MUY SEVERO NIHSS (22-42)

HC: Historia clínica, CL: cualitativa

- **Consumo de metformina:** Tratamiento médico durante al menos 30 días, registrado en la historia clínica (19)
- **Nivel de severidad del accidente cerebrovascular isquémico:** Se evaluará usando la National Institute of Health Stroke Score (15,31) (Ver ANEXO 1) (20)

COVARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICE	INDICADORES
Edad	CN	Discreta	HC	Años
Sexo	CL	N	HC	Masculino
				Femenino
Fumador	CL	N	HC	SI
				NO
Hipertensión arterial	CL	N	HC	SI
				NO
Dislipidemia (HDL y LDL)	CL	N	HC	SI
				NO
Enfermedad renal crónica estadio IV o V	CL	N	HC	SI (TFG: ≤ 29 ml/min/1.73m ²)
				NO (TFG: ≥ 30 ml/min/1.73m ²)

Consumo de sulfonilureas	CL	N	HC	SI
				NO
Consumo de insulina	CL	N	HC	SI
				NO

CL: cualitativa, CN: cuantitativa, N: nominal, HC: historia clínica

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento, se encontrara como registro en la historia clínica (15)
- **Sexo:** Sexo del paciente, registrado en la historia clínica (15)
- **Fumador:** Fumador es la persona que durante los últimos 6 meses ha fumado por lo menos un cigarrillo, o como no fumador a la persona que en toda su vida nunca ha fumado o ha fumado, pero, una cantidad menor de 100 cigarrillos (21)
- **Hipertensión arterial:** Se define como presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mm Hg (22)
- **Dislipidemia:** Registrado en la historia con un valor de colesterol total mayor a 200 mg/dl, triglicéridos mayores a 150 mg/dl. colesterol HDL menor a 40 mg/dl y colesterol LDL mayor a 100 mg/dl (23)
- **Enfermedad renal crónica:** Diagnóstico médico de enfermedad renal crónica, registrado en la historia (15,32)
- **Consumo de sulfonilureas:** Se expresará en afirmativo o negativo, según la historia clínica (24)

- **Consumo de insulina:** Se expresará en afirmativo o negativo, según la historia clínica (25)

2.4. PROCEDIMIENTO

Se solicitó mediante oficio dirigido al director del Hospital Víctor Lazarte el permiso respectivo para la ejecución del presente trabajo de investigación. Posteriormente, luego de la aceptación correspondiente, se revisó las historias clínicas de todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que sufrieron un ACVI atendidos por el servicio de emergencia en el periodo 2016-2021.

- **Recolección y procesamiento:**

- a. **Recolección:** Los datos recolectados fueron escritos en una ficha de recolección de datos (Ver ANEXO 1).

- b. **Procesamiento:** Los datos recolectados fueron almacenados en una base de datos en Excel, y se analizaron utilizando el programa informático EPIDAT 4.2, los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada y gráficos.

2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se usó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 27 para el procesamiento de los datos.

2.5.1. DESCRIPCIÓN

Los resultados para las variables cualitativas se presentaron en tablas cruzadas con frecuencias simples y porcentuales y gráfico de barras comparativo.

2.5.2. ANÁLISIS

Para determinar la comparación de los tratamientos se usó la prueba Z con una significancia estadística del 5% ($p < 0,05$).

2.6. ASPECTOS ÉTICOS

Según la Ley General de Salud (Ley N°26842) este proyecto de investigación se ceñirá a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki (26) y en de las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (30). Basado en el numeral 10 esta misma se considerará las normas, estándares éticos, legales y jurídicos ya sea nacional o internacionalmente considerando los propuestos por la declaración mencionada, el Código de ética para la investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y el 42° Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú (27, 28, 29), considerando los artículos 48° y 95° del ya mencionado código.

Según el numeral 12 este proyecto será dirigido por un asesor del área clínica una persona con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. Numeral 24 de la declaración de Helsinki y artículo 95 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú estipulan que se debe resguardar el anonimato de los pacientes incluidos en el proyecto de investigación, lo cual será respetado (27, 28)

El numeral 22 de la declaración de Helsinki, estipula el artículo 6a y 6b del Código

de ética para la investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y artículo 48 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, que todos los datos obtenidos en este proyecto de investigación serán trabajados y difundidos con honestidad y sin importar el tipo de resultado que se obtenga, sin plagio o falsificación y reportando la presencia o no de conflicto de interés. Usar un consentimiento informado no será necesario ya que no habrá exposición a peligros que puedan afectar la seguridad y/o bienestar de los pacientes siguiendo el numeral 8 de la declaración de Helsinki y la recolección y análisis de datos se basarán en los numerales 23 y 32 de la declaración mencionada y en el artículo 5e, 5f y 5g del Código de ética para la investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego (27, 28, 29)

III. RESULTADOS

Se tomaron las historias clínicas de 153 pacientes diabéticos con diagnóstico de ACVI que cumplieron con los criterios de selección; los cuales fueron clasificados en 2 grupos según el uso de metformina: pacientes con uso previo de metformina y no uso previo de metformina (14).

En la tabla 1 se comparó la severidad del ACVI en pacientes con DM2 con tratamiento previo de metformina y sin él. En cuanto a los pacientes con tratamiento previo de metformina se encontró que el 51% (n=51) de los casos revisados tuvieron un nivel moderado en la NIHSS y 49% fueron severos según la NIHSS ($p = 0,424$), mientras que de los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontraron que 1% (n=102) de los casos tuvieron un nivel leve según la NIHSS, 41.2% un nivel moderado según la NISHH y 57.8% nivel severo según la NIHSS ($p = 0,424$).

Tabla 1
Severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo de metformina y sin él.

Nivel de severidad de ACVI	Tratamiento previo con metformina			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Leve	0	0.0%	1	1.0%
Moderado	26	51.0%	42	41.2%
Severo	25	49.0%	59	57.8%
Total	51	100.0%	102	100.0%

X^2 de Homogeneidad = 1,717 p = 0,424

Ha: El tratamiento previo con metformina disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Respuesta: No

En la segunda tabla, se comparan las características clínicas, comorbilidades y antecedentes de importancia en ambos grupos de estudio. Con relación a la edad se encontró que en pacientes con tratamiento previo de metformina el promedio fue de 63 años, mientras que en los pacientes sin tratamiento previo de metformina el promedio fue de 72 años. Con relación al género se encontró que en pacientes con tratamiento previo de metformina el sexo masculino fue predominante con 60.8% (n=51), así mismo en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró el sexo masculino con 74.5% (n=102). En relación con la variable hipertensión arterial (HTA) se encontró una alta prevalencia en ambos grupos teniendo que en pacientes con tratamiento previo de metformina el 100% (n=51)

de los pacientes tenían esta comorbilidad, así mismo en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró HTA en 70.6% (n=102) de los pacientes. En cuanto a la variable Enfermedad renal crónica (ERC) se encontró que en pacientes con tratamiento previo de metformina el 100% (n=51) no tenían esta comorbilidad, mientras que en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró a un 2.9% (n=102) con esta comorbilidad. Con relación con la variable fumador, en pacientes con tratamiento previo de metformina se encontró que el 19.6% (n=51) tenía este antecedente, mientras que en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró a un 2.9% (n=102) con esta comorbilidad. En cuanto a la variable dislipidemia se encontró que en pacientes con tratamiento previo de metformina el 19.6% (n=51) tenía esta comorbilidad, mientras que en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró esta comorbilidad en un 5.9% (n=102). Con relación a la variable uso de sulfonilureas no se encontró en ninguno de los grupos de estudio. En cuanto a la variable uso de insulina se encontró que en pacientes con tratamiento previo de metformina el 100% (n=51) no tenían este antecedente, mientras que en los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontró a un 3.9% (n=102) con este antecedente.

Tabla 2
Comparación de las covariables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo de metformina y sin él.

Covariables	Tratamiento previo con metformina				p	
	Si = 51		No = 102			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Edad	63 (61 66)		72 (63 80)		< 0,001	
Género	Masculino	31	60.8%	76	74.5%	0.081

	Femenino	20	39.2%	26	25.5%	
HTA	Si	51	100.0%	72	70.6%	< 0,001
	No	0	0.0%	30	29.4%	
ERC	Si	0	0.0%	3	2.9%	0.216
	No	51	100.0%	99	97.1%	
Fumador	Si	10	19.6%	3	2.9%	< 0,001
	No	41	80.4%	99	97.1%	
Dislipidemia (HDL y LDL)	Si	10	19.6%	6	5.9%	0.009
	No	41	80.4%	96	94.1%	
Consumo de sulfonilureas	Si	0	0.0%	0	0.0%	No es posible
	No	51	100.0%	102	100.0%	
Consumo de insulina	Si	0	0.0%	4	3.9%	0.152
	No	51	100.0%	98	96.1%	

mediana (P25 P75), U de Mann-Whitney,
n, %, X² de Homogeneidad, p < 0,05
significativo

En la tabla 3 se comparó la severidad del ACVI en los pacientes hipertensos con tratamiento previo de metformina y sin él. Encontrando que en los pacientes con tratamiento previo de metformina se encontró que el 51% (n=51) de los casos revisados tuvieron un nivel moderado en la NIHSS y 49% fueron severos según la NIHSS (p = 0,026), mientras que de los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontraron que 1,4% (n=72) de los casos tuvieron un nivel leve según la NIHSS, 27.8% un nivel moderado según la NISHH y 70.8% nivel severo según la NIHSS (p = 0,026).

Tabla 3
 Severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes que tienen hipertensión arterial con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo de metformina y sin él.

Nivel de severidad de ACVI	Tratamiento previo con metformina			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Leve	0	0.0%	1	1.4%
Moderado	26	51.0%	20	27.8%
Severo	25	49.0%	51	70.8%
Total	51	100.0%	72	100.0%

χ^2 de Homogeneidad = 1,717 $p = 0,026$

Si hay diferencias entre los que recibieron y no tratamiento previo con metformina ($p < 0,026$)

Finalmente, en la tabla 4 se comparó la severidad del ACVI en los pacientes con antecedente de dislipidemia con tratamiento previo de metformina y sin él. Encontrando que en los pacientes con tratamiento previo de metformina se encontró que el 60% ($n=10$) de los casos revisados tuvieron un nivel moderado en la NIHSS y 40% fueron severos según la NIHSS ($p = 0,304$), mientras que de los pacientes sin tratamiento previo de metformina se encontraron que 33.3% ($n=6$) de los casos tuvieron un nivel moderado según la NIHSS y 66.7% nivel severo según la NIHSS ($p = 0,304$).

Tabla 4
 Severidad del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes que tienen dislipidemia (HDL y LDL) con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo de metformina y sin él.

Nivel de severidad de ACVI	Tratamiento previo con metformina			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Leve	0	0.0%	0	0.0%
Moderado	6	60.0%	2	33.3%
Severo	4	40.0%	4	66.7%
Total	10	100.0%	6	100.0%

Prueba de Fisher, $p = 0,304$

No hay diferencias entre los que recibieron y no tratamiento previo con metformina ($p > 0,05$)

IV. DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte fue diseñado con el objetivo de investigar la asociación del uso previo de metformina con la severidad del ACVI en pacientes con diagnóstico de DM2. En relación con esto Yohei Mima halló que el consumo previo de metformina reducía la severidad del ACVI en paciente con DM2 (15). Laura P. Westphal encontró que en pacientes diabéticos que han sufrido un ACVI quienes han sido tratados con metformina previamente y recibieron trombólisis tuvieron ACVI de menor severidad al ingreso y a los 3 meses posteriores comparados a los que no han sido tratados con metformina previo al ACVI (12). En nuestro estudio se encontró que el nivel de severidad de ACVI moderado es del 51% en pacientes tratados previamente con metformina en comparación al 41% en pacientes tratados sin él; sin embargo, en el nivel de severo este porcentaje es del 49% en comparación del 57,8% de los que no recibieron tratamiento previo de metformina,

si bien es cierto en el nivel severo este porcentaje es menor en los que recibieron metformina, pero esta diferencia estadísticamente no es significativa ($p > 0,05$). Por lo tanto, no podemos afirmar que el nivel de severidad de ACVI disminuye con el tratamiento de metformina en pacientes diabéticos tipo 2.

En cuanto a las variables intervinientes se encontró que la edad mediana en los pacientes del grupo que llevo tratamiento previo con metformina menor que en los pacientes que no llevaron tratamiento previo con metformina, teniendo diferencia significativa (61-66 vs 63-80 $p < 0.05$), Yohei Mima encontró que la edad se relaciona con mejores resultados funcionales bajo análisis univariado pero bajo análisis multivariado este efecto desaparece (15). Además la hipertensión, el ser fumador y la dislipidemia también tuvieron diferencias significativas, en este caso todos los pacientes que llevaron tratamiento previo con metformina también fueron hipertensos a diferencia de los que no y al analizar ambos grupos de pacientes hipertenso se encontró que de los pacientes hipertensos que llevaron tratamiento previo con metformina el 49% obtuvieron un grado severo según la NIHSS, en contraste con los pacientes hipertensos que no llevaron tratamiento previo con metformina , en los que se encontró hasta un 70.8% en el nivel severo ($p < 0.026$), estos resultados contrastan con lo encontrado anteriormente en este estudio pero concuerdan con Brown C y Tan Li, quienes realizaron estudios en poblaciones de pacientes hipertensos encontrando relación entre el aumento de la severidad del ACVI e hipertensión (33,34). En relación con la dislipidemia (HDL y LDL) se encontró que una mayor cantidad de casos severos en el grupo que no llevo tratamiento previo con metformina que en los que si (66.7% vs 40% $p < 0.304$) pero sin diferencia estadísticamente significativa, Chan Joo Lee encontró que el riesgo cardiovascular es alto en la población diabética con dislipidemia, pero que el riesgo

del LDL estaba atenuado en esta población en particular (35), sin embargo, Ailing Zhang encontró una relación entre niveles altos de LDL y aumento de la severidad de ACVI en pacientes con falla renal crónica (36), además Tao Yao concluyó que los niveles altos de colesterol pequeño denso LDL, un sub-tipo de colesterol LDL, están asociado a una puntuación mayor el NIHSS correlacionándolo con la severidad del ACVI (37)

V. LIMITACIONES

Nuestra investigación tuvo limitaciones, partiendo del punto que este es un estudio observacional y retrospectivo lo cual impidió control sobre la información y/o exposición, lo cual puede disminuir la validez de este, además es posible que la adherencia al tratamiento haya podido afectar los resultados de este estudio, tercero no se ha podido estudiar a profundidad la influencia del tiempo de diabetes en este estudio y finalmente las covariables de cada paciente difieren en ambos grupos de estudio lo cual afectó los resultados. Por lo que más estudios prospectivos son requeridos para confirmar el impacto de la metformina sobre la severidad del ACVI.

VI. CONCLUSIONES

- El tratamiento previo con metformina no disminuye la severidad del ACVI en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- En cuanto a las características clínicas, la mediana de la edad fue menor en pacientes con tratamiento previo de metformina que en los que no, teniendo diferencia significativa ($p < 0.05$)

- En cuanto a las comorbilidades, se encontró que la hipertensión arterial, la dislipidemia (HDL y LDL) y el ser fumador fueron significativos ($p < 0.05$)
- La presencia de grupos diferentes conformados por hipertensión arterial, dislipidemia (HDL y LDL) y el ser fumador afectó los resultados obtenidos.

VII. RECOMENDACIONES

- Diligenciar campañas educativas a la población para poder identificar signos de un ACVI y sobre qué hacer inmediatamente, con el fin de poder dar un tratamiento oportuno
- Dado que el ACVI es una enfermedad incapacitante se recomienda continuar con esta línea de investigación en poblaciones más extensas

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. The top 10 causes of death (sitio web), world health organization.
Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, visitado el 16 de noviembre del 2019.
2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la etapa aguda del Ataque Cerebrovascular Isquémico: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2018
3. Málaga G, De La Cruz-Saldaña T, Busta-Flores P, Carbajal A, Santiago-Mariaca K. La enfermedad cerebrovascular en el Perú: estado actual y perspectivas de investigación clínica. Acta medica peruana. 2018; 35(1):51-4
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 julio; 45: 2160-2236
5. DCD. Stroke (sitio web), Center for Disease Control and Prevention.
Disponible en: https://www.cdc.gov/stroke/signs_symptoms.htm, visitado el 16 de noviembre del 2019
6. Ruiz-Mejía AF, Pérez-Romero GE, Ángel-Macías MA. Ataque cerebrovascular isquémico: fisiopatología desde el sistema biomédico y su equivalente en la medicina tradicional china. Rev. Fac. Med. 2017;65(1): 137-44

7. Haldal, Shilpa & Beary, Jonathan & Nattanmai Chandrasekaran, Premkumar & George, Pravin & Newey, Christopher. Acute Ischemic Stroke Management Review for the Hospitalist. *American Journal of Hospital Medicine*, 2018
8. Guzik, A., & Bushnell, C. *Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2017, 23(1), 15–39.
9. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S73–S85
10. Magdalena Markowicz-Piasecka*, Kristiina M. Huttunen, Lukasz Mateusiak, Elzbieta Mikiciuk-Olasik and Joanna Sikora, “Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics”, *Current Pharmaceutical Design* (2017) 23: 2532.
11. Leech T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The beneficial roles of metformin on the brain with cerebral ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104261.
12. Westphal LP, Widmer R, Held U, Steigmiller K, Hametner C, Ringleb P, Curtze S, Martinez-Majander N, Tiainen M, Nolte CH, Scheitz JF, Erdur H, Polymeris AA, Traenka C, Eskandari A, Michel P, Heldner MR, Arnold M, Zini A, Vandelli L, Coutinho JM, Groot AE, Padjen V, Jovanovic DR, Bejot Y, Brenière C, Turc G, Seners P, Pezzini A, Magoni M, Leys D, Gilliot S, Scherrer MJ, Kägi G, Luft AR, Gensicke H, Nederkoorn P, Tatlisumak T, Engelter ST, Wegener S; Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP) Study Group. Association of prestroke metformin use, stroke severity, and

- thrombolysis outcome. *Neurology*. 2020 Jul 28;95(4):e362-e373. doi: 10.1212/WNL.0000000000009951. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601121.
13. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, Remuzzi G, Cooper ME, McGill JB, Parving HH, Parfrey P, Singh AK, Burdmann EA, Levey AS, Eckardt KU, McMurray JJV, Weinrauch LA, Liu J, Claggett B, Lewis EF, Pfeffer MA. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019 May;21(5):1199-1208. doi: 10.1111/dom.13642. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30672083.
14. Chien LN, Chou CL, Chen HH, Kao CC, Lin YC, Wu YL, Chen JS, Chen LY, Fang TC. Association Between Stroke Risk and Metformin Use in Hemodialysis Patients With Diabetes Mellitus: A Nested Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 16;6(11):e007611. doi: 10.1161/JAHA.117.007611. PMID: 29146610; PMCID: PMC5721805.
15. Mima, Y., Kuwashiro, T., Yasaka, M., Tsurusaki, Y., Nakamura, A., Wakugawa, Y., & Okada, Y. (2016). *Impact of Metformin on the Severity and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2015, 25(2), 436–446.
16. Tziomalos, Konstantinos, et al. "Prior Treatment with Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Is Associated with Better Functional Outcome and Lower In-Hospital Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Admitted with Acute Ischaemic Stroke." *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 12, no. 6, Nov. 2015, pp. 463–466

17. Griffin, Simon J et al. "Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes." *Diabetologia* vol. 60,9 (2017): 1620-1629.
18. Roumie CL, Chipman J, Min JY, et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. *JAMA*. 2019; 322(12):1167–1177.
19. Filion KB, Douros A, Azoulay L, Yin H, Yu OH, Suissa S. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2378–2389
20. Tiempo es cerebro. Escala NIHSS (sitio web), Grupo Neuroictus. Disponible en: <http://tiempoescerebro.com/wp-content/uploads/2017/06/nihss.pdf>
21. Guerreros A, Matsuno A, Ruiz E, Farias C. Guía Nacional de Abordaje al Tabaquismo Perú 2010. 1era Ed; Perú 2010.
22. Vega J, Ramos A, Ibáñez E, Cobo E. Factores asociados al ataque cerebrovascular isquémico entre los años 2013 a 2016: estudio de casos y controles. *Revista colombiana de cardiología*. Noviembre-Diciembre 2017; 24 (6). 541-638
23. Castillo J, Oscanoa J. Dislipidemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular: estudio de casos y controles. *Horiz Med* 2016; 16 (4): 13-19
24. Wu, Teddy Y et al. "Impact of pre-stroke sulphonylurea and metformin use on mortality of intracerebral haemorrhage." *European stroke journal* vol. 1,4 (2016): 302-309.

25. Cheng, Y.-Y., Leu, H.-B., Chen, T.-J., Chen, C.-L., Kuo, C.-H., Lee, S.-D., & Kao, C.-L. *Metformin-inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(2), e99–e105.
26. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
27. Ley General de Salud N° 26842.
<http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/publicacion/ley26842.pdf>
28. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología. Lima, 2007.
29. Resolución N° 072-2017-CD-UPAO, Código de ética para la investigación.
<http://www.upao.edu.pe/investigacion/pdf/Resolucion%20Codigo%20de%20Etica2.pdf>
30. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). [CIOMS-EthicalGuideline SP INTERIOR-FINAL.pdf](#)
31. Guzmán Pérez-Carrillo, Gloria. (2012). Mas allá de la trombolisis intravenosa en ictus cerebral isquémico : Revisión de métodos avanzados de diagnóstico radiológico y tratamiento. 10.1594/seram2012/S-0532.
32. García-Trabanino, Ramón & Badilla-Porras, Ramses & Carazo, Kenneth & Courville, Karen & Luna, Esther & Lemus, Patricia & Ferran, Ceila & Posadas, Rubén & Sánchez, Leana & Ramos, Gustavo & Castillo, Erlinda & Rodríguez, Sandra & Saborío, Manuel & Valdes, Regulo & Vásquez, Carolina. (2017). Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el

- Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrología Latinoamericana*. 14. 10.1016/j.nefrol.2016.11.003.
33. Brown C, Terrell K, Goodwin R, Nathaniel T. Stroke Severity in Ischemic Stroke Patients with a History of Diastolic Blood Pressure Treated in a Telestroke Network. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct 10;9(10):345. doi: 10.3390/jcdd9100345. PMID: 36286297; PMCID: PMC9604184.
34. Li T, Zhu J, Fang Q, Duan X, Zhang M, Diao S, Zhou Y, Yang S, Kong Y, Cai X. Association of H-Type Hypertension with Stroke Severity and Prognosis. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 9;2018:8725908. doi: 10.1155/2018/8725908. PMID: 30271787; PMCID: PMC6151242.
35. Lee CJ, Park S, Han K, Lee SH. Impact of Severe Hypercholesterolemia on Cardiovascular Risk in Individuals With or Without Diabetes Mellitus. *J Lipid Atheroscler*. 2022 Sep;11(3):299-307. doi: 10.12997/jla.2022.11.3.299. Epub 2022 Jun 28. PMID: 36212745; PMCID: PMC9515734.
36. Yao T, Long Q, Li J, Li G, Ding Y, Cui Q, Liu Z. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is strongly associated with NIHSS score and intracranial arterial calcification in acute ischemic stroke subjects. *Sci Rep*. 2020 May 6;10(1):7645. doi: 10.1038/s41598-020-64715-9. PMID: 32376851; PMCID: PMC7203297.
37. Zhang A, Deng W, Zhang B, Ren M, Tian L, Ge J, Bai J, Hu H, Cui L. Association of lipid profiles with severity and outcome of acute ischemic stroke in patients with and without chronic kidney disease. *Neurol Sci*. 2021 Jun;42(6):2371-2378. doi: 10.1007/s10072-020-04791-x. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048272; PMCID: PMC8159792.

