

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO FACULTAD
DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

Modalidad: Residentado Médico

TÍTULO:

**NIVEL DE FERRITINA SÉRICA COMO PREDICTOR DE
TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN PACIENTES CON
INFARTO CEREBRAL NO LACUNAR AGUDO**

AUTOR:

MC. PERCY ALEXANDER TORRES VÁSQUEZ

ASESOR:

DR. JULIO RAMIRO VALLEJO GORBITZ

TRUJILLO-PERÚ

2019

I.DATOS GENERALES

1. TÍTULO

Nivel de ferritina sérica como predictor de transformación hemorrágica en pacientes con infarto cerebral agudo

2. LÍNEA DE LA INVESTIGACIÓN

Enfermedad cerebrovascular: Infarto cerebral no lacunar agudo

3. UNIDAD ACADÉMICA

Escuela de postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO)

4. EQUIPO INVESTIGADOR

4.1 AUTOR

Percy Alexander Torres Vásquez

4.2 ASESOR

Julio Ramiro Vallejo Gorbitz

5. LUGAR DONDE SE REALIZA LA INVESTIGACIÓN

Hospital III – Víctor Lazarte Echegaray - Trujillo

6. DURACIÓN ESTIMADA DEL TRABAJO

INICIO : 01 de junio del 2017

FIN : 31 de mayo del 2019

DURACIÓN : 24 meses

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

El presente proyecto de investigación tiene por finalidad determinar si el nivel de ferritina sérica es un factor predictor independiente de transformación hemorrágica en pacientes con infarto cerebral agudo no lacunar; para lo cual se realizará un estudio de tipo observacional de cohorte predictivo con muestreo aleatorio simple durante el periodo de Junio del 2017 a Mayo del 2019, la muestra será obtenida de los pacientes con diagnóstico de infarto cerebral con 48 horas de inicio de síntomas que acuden al Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo mencionado, el tamaño de muestra fue calculada aplicando la fórmula de tamaño de muestra para estudio de cohorte predictivo con la corrección de Yates obteniendo una muestra de 39 pacientes por cada cohorte que cumplan los criterios de inclusión y exclusión; se separarán los grupos mencionados según el valor de ferritina, definiendo como valor de ferritina alto a los pacientes que tienen niveles de ferritina mayor o igual a 164.1 ng/ml y a quienes se observará por un periodo de 7 días luego del cual se tomará una tomografía axial computarizada o ante cualquier complicación presentada durante la observación con la finalidad de diagnosticar transformación hemorrágica. Se reportará el odds ratio de la transformación hemorrágica, para relacionar las variables de estudio se usará la prueba de chi-cuadrado de independencia de criterios y se analizará el valor predictivo del nivel de ferritina alto en la transformación hemorrágica mediante la prueba de regresión logística ajustando su efecto a otros factores.

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El infarto cerebral es la patología neurológica con alta carga de la morbilidad y mortalidad en la población, tiene en la transformación hemorrágica la complicación con una alta tasa de mortalidad cuando ésta se presenta siendo por lo cual muy temida entre los médicos tratantes pues influye en el pronóstico de los pacientes.

A nivel internacional encontramos reportadas tasas de incidencia de transformación hemorrágica espontánea de 38% a 71% en autopsias y de éstos; 0.6% a 20% son transformaciones sintomáticas en Corea del sur y Francia respectivamente (1,2); además otros estudios reportan tasas de incidencia de 3% en los Estados Unidos (3), 2.5% en Italia (4), 3.2% en Cuba (5) para hematomas parenquimales, un tipo de transformación hemorrágica con hemorragia homogénea y efecto de masa. En pacientes con transformación hemorrágica después de terapia endovascular con activador plasminógeno tisular se reporta 4.5% en los Estados Unidos. (6)

A nivel local son muy escasos los trabajos de investigación y ninguno se enfoca en la complicación, como la transformación hemorrágica, reportándose una incidencia de mortalidad de 28,6% en las zonas urbanas y del 13,7% en las zonas rurales. Además de reportes de mortalidad en un 20% en el Hospital Cayetano Heredia entre los años 2000 y 2009.(7)

A nivel local; en la ciudad de Trujillo no se han encontrado trabajos respecto a la transformación hemorrágica como complicación del infarto cerebral. En el hospital Víctor Lazarte Echeagaray de la ciudad de Trujillo donde se desarrollará el proyecto de investigación tiene el 11% de frecuencia de presentación de infartos cerebrales y no se reporta la incidencia o prevalencia de complicaciones del infarto cerebral.

PROBLEMA

¿Es el nivel de ferritina sérica predictor de transformación hemorrágica en pacientes con diagnóstico de infarto cerebral agudo no lacunar en el hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo durante el periodo junio del 2017 a mayo del 2019?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Reshma Kaushik, et al. (2018): Estudia el nivel sérico de ferritina como predictor de la transformación hemorrágica en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, aplicando un diseño de tipo observacional con seguimiento durante 12 meses, realizado en el Departamento de Medicina General del Instituto Himalaya de Ciencias Médicas; para ello incluyeron 121 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que se presentaban a emergencia dentro de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas aplicando muestreo aleatorio simple y evaluados para transformación hemorrágica a los cinco días de aparición de la clínica. Se usó Chi-cuadrado para datos categóricos y prueba de Mann-Whitney U para variables no categóricas y no paramétricas. Encontrándose transformación hemorrágica en 10 pacientes (8.26%) y riesgo relativo en varones de 2.25 para transformación hemorrágica con niveles séricos de ferritina por encima de 161.9 ng/ml e independiente del sexo, edad y consumo de tabaco. Concluyendo que un mayor nivel de ferritina sérica está correlacionado con un mayor riesgo de transformación hemorrágica en pacientes con infarto cerebral agudo, por lo cual se puede utilizar como predictor.(8)

Mehrpour M. (2016): Evalúa al nivel de ferritina sérica como factor predictivo para transformación hemorrágica del ictus isquémico mediante un estudio de cohorte. Incluyendo al estudio mediante el muestreo aleatorio simple a 30 pacientes con infarto cerebral masivo de arteria cerebral media los cuales fueron divididos en 2 grupos según el nivel de ferritina sérica, teniendo como punto de corte a 164.1 ng/ml en las primeras 24 horas después del ingreso siendo observados durante dos semanas. Se aplicó el estadígrafo Pearson Chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t-student para comparar medias. Obteniendo transformación hemorrágica en 2 pacientes (13.3%) en el grupo con un nivel de ferritina sérica inferior a 164.1ng/ml, y 8 pacientes (53.3%) en el otro grupo con un riesgo relativo de transformación hemorrágica de 4 en los pacientes con infarto cerebral masivo de arteria cerebral media y nivel de ferritina sérica mayor a 164.1ng/ml. Concluyendo que el nivel de ferritina sérica superior a 164.1ng/ml en las primeras 24 horas después del ingreso es un factor predictivo importante para la transformación hemorrágica de Infarto cerebral masivo.(9)

Choi KH, et.al (2012): Investigó si un nivel alto de ferritina sérica está asociado con transformación hemorrágica en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Aplicando estudio de diseño de cohorte con muestreo aleatorio simple incluyendo a 752 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo dentro de las 24 h después de un evento vascular. Se emplearon las pruebas t de Student, ANOVA de una vía o prueba de Mann-Whitney, para diferencias entre los grupos según corresponda; la prueba de Chi-cuadrado se usó para variables no continuas y la correlación de Spearmans y Pearson para encontrar correlación. Encontrándose transformación hemorrágica en 90 pacientes (11.9%) y niveles de ferritina superiores a 171.8 ng/mL como punto de corte para desarrollar transformación hemorrágica; el análisis multivariado mostró que un nivel de ferritina superior a 171.8 ng/ml es un factor predictivo independiente de transformación hemorrágica en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Concluyeron que el nivel alto de ferritina es un factor predictor de transformación hemorrágica, en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.(10)

Millán Torné, Mónica (2007): Estudió si los depósitos corporales de hierro se relacionan al pronóstico de los pacientes con ictus isquémicos agudos tratados con activador recombinante tisular del plasminógeno (r-tpa) para lo cual aplica el diseño prospectivo de cohorte con muestreo aleatorio simple se incluyeron a 134 pacientes tratados con r-tPA intravenoso en 4 centros hospitalarios con 3 horas de inicio de los síntomas. Se aplicaron estadígrafos como la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar las proporciones entre dos grupos, si la distribución no fue normal, se comparó mediante la prueba

t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda, las medianas de los valores de ferritina en diferentes poblaciones se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis. El coeficiente de Spearman se utilizó para analizar la correlación entre las concentraciones de ferritina y el volumen del infarto. Encontrándose que 27 pacientes mostraron transformación hemorrágica (20.1%) y niveles séricos de ferritina superiores a 79 ng/ml como puntos de cohorte para transformación hemorrágica. Concluyendo que incremento de los depósitos corporales de hierro está asociado con la transformación hemorrágica sintomática en pacientes con ictus isquémicos tratados con r-tPA.(11)

3. JUSTIFICACION DE PROYECTO

La primera razón de mortalidad en países desarrollados es el accidente cerebro vascular de tipo isquémico; por su gran impacto en la calidad de vida debido a sus grandes secuelas incapacitantes y elevado costo económico por parte del sector salud. Una de las principales complicaciones que tiene esta patología es la transformación hemorrágica; nosología de inicio precoz y con elevada mortalidad.

Este trabajo beneficiará a los pacientes de nuestra comunidad que tienen como diagnóstico infarto cerebral de tipo no lacunar, por motivo de ser el grupo de mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, independientemente del tratamiento con activador recombinante del plasminógeno tisular que en nuestra población local es la de mayor frecuencia en la sala de emergencias y además de beneficiar a los médicos tratantes de esta complicación tan temida ya que identificará a un factor independiente y además predictor que a diferencia de los factores anteriormente estudiados e identificados tiene la ventaja de tener un elevado potencial modificable, en comparación a factores como la edad, reducción del filtrado glomerular y antecedente de fibrilación auricular ya reconocidos.

La importancia se centra en la aplicabilidad a todos los pacientes independiente del tratamiento antitrombótico recibido debido en la etapa aguda de la enfermedad dejando abierta la posibilidad de diseñar nuevos estudios donde se evalúe el empleo de terapias con quelantes de hierro con el propósito de aminorar o evitar la transformación hemorrágica y lograr un mayor tiempo de sobrevivida en nuestros pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL:

Determinar al nivel de ferritina sérica como factor predictor independiente de transformación hemorrágica en pacientes con infarto cerebral agudo

4.2 ESPECÍFICOS

- a. Determinar las características socio-demográficas de los pacientes con infarto cerebral agudo.
- b. Determinar la transformación hemorrágica en pacientes con niveles de ferritina alta
- c. Determinar la transformación hemorrágica en pacientes con niveles de ferritina baja

5. MARCO TEORICO

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR E INFARTO CEREBRAL

DEFINICION:

Desde hace más de 4 décadas la Organización Mundial de la Salud definió la enfermedad cerebrovascular como “signos clínicos de rápido desarrollo de perturbaciones focales (o globales) de la función cerebral, que duran más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente de origen vascular.(12)

En los siguientes años se lograron trascendentes avances en la comprensión de la fisiopatología y hallazgos de neuroimagen que han mejorado enormemente la comprensión de la isquemia, el infarto y la hemorragia dentro del sistema nervioso central (SNC), demostrando que la lesión permanente del tejido neuronal ocurre antes del umbral de las 24 horas.

En el año 2013, la AHA/ASA publicó un documento de consenso de expertos con una nueva definición de accidente cerebrovascular reflejando los nuevos avances.(13) El aporte más notable es que incluye la prueba objetiva de muerte celular inalterable del cerebro, la médula espinal o la retina a causa de una enfermedad vascular, basada en evidencia patológica o de imágenes con la presencia o no de síntomas clínicos.

Los componentes clave de la nueva definición de enfermedad cerebrovascular recomendadas por la AHA/ASA son:

Infarto del SNC:

El infarto del SNC es el cerebro, la médula espinal o la retina muerte celular atribuible a la isquemia, basada en

1. Evidencia patológica, de imágenes u otra evidencia objetiva de médula espinal, cerebral, o lesión isquémica focal retiniana en una distribución vascular definida; o
2. Evidencia clínica de isquemia focal cerebral, medular o retinal.

Lesión basada en síntomas que persisten ≥ 24 horas o hasta la muerte, y otras etiologías excluidas.

Accidente cerebrovascular isquémico:

Episodio de disfunción neurológica causada por infarto cerebral, medular o retinal focal.

Infarto silencioso del SNC:

Imagen o evidencia neuropatológica del infarto del SNC, sin antecedentes de disfunción neurológica aguda Atribuible a la lesión.

Hemorragia intracerebral:

Colección focal de sangre dentro del parénquima cerebral o sistema ventricular que no es causado por un trauma.

Accidente cerebrovascular causado por hemorragia intracerebral:

Signos clínicos de disfunción neurológica que se desarrollan rápidamente y son atribuibles a una acumulación focal de sangre dentro del parénquima cerebral o del sistema ventricular que no está causada por un trauma.

Definición de hemorragia cerebral silenciosa:

Una colección focal de hemoderivados crónicos dentro del parénquima cerebral, el espacio subaracnoideo o el sistema ventricular en neuroimagen o examen neuropatológico que no está causado por traumatismo y sin antecedentes de disfunción neurológica aguda atribuible a la lesión.

Hemorragia subaracnoidea:

Sangrado en el espacio subaracnoideo

Accidente cerebrovascular causado por hemorragia subaracnoidea:

Signos de disfunción neurológica y/o cefalea que se desarrollan rápidamente debido a una hemorragia en el espacio, que no está causado por un trauma

Scott E., analiza a detalle las implicancias de estas nuevas definiciones.(14)

EPIDEMIOLOGIA:

Globalmente, la incidencia de enfermedad cerebrovascular debida a infarto es del 80%, mientras que la incidencia debida a hemorragia (intracerebral y subaracnoidea) es del 20% aproximadamente.

En los Estados Unidos, la proporción de enfermedades cerebrovasculares debido a infarto, hemorragia intracerebral y subaracnoidea es del 87%, 10% y 3%, respectivamente(15), además de una mayor incidencia de ictus hemorrágico en países de ingresos bajos y medios reportándose el 32% aproximadamente.(16)

En Perú, se ha reportado una prevalencia de 6,8 % en la zona urbana y 2,7% en la zona rural. (17,18) Así mismo, el Ministerio de Salud informó un incremento en la mortalidad entre los años 2000 y 2006. (18) En las mujeres peruanas la ECV es la tercera causa de muerte (4,6%) y en los varones la cuarta causa (3,9%).(19)

En general las tasas de prevalencia de enfermedad cerebrovascular (mayores de 18 años) para diferentes grupos étnicos en los Estados Unidos son las siguientes:(16)

- a. Asiáticos / isleños del Pacífico, 1.8 %
- b. Hispanos de cualquier raza, 2.4 %.
- c. Blancos no hispanos, 2.5 %.
- d. Negros no hispanos, 4.5 %.
- e. Indios americanos / nativos de Alaska, 5.4 %.

Factores de riesgo:

Además múltiples estudios reconocen y demuestran los factores de riesgo relacionados a infarto cerebral como son la edad, genero, raza (20), enfermedad cardiaca dentro de ella la fibrilación auricular, enfermedad valvular e infarto al miocardio reciente (21,22); hipertensión arterial (23–25), fumar (26) y diabetes (27) dentro de los más frecuentes.

CLASIFICACION:

De acuerdo a la el Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST) el infarto cerebral se clasifica de acuerdo a los principales mecanismos fisiopatológicos que se reconocen como la causa de la mayoría de los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Asigna cinco subtipos (aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inhabitual y de causa indeterminada) según las características clínicas y los resultados de estudios complementarios que incluyen imágenes cerebrales, evaluaciones neurovasculares, pruebas cardíacas y evaluaciones de laboratorio, es ampliamente utilizado y tiene un buen acuerdo interobservador.(28)

FISIOPATOLOGIA:

Papel de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral:

El mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral ocurre dentro de un rango de presión arterial media de 60 a 150 mmHg. Fuera de este rango, el cerebro no puede compensar los cambios en la presión de perfusión, y el flujo sanguíneo cerebral aumenta o disminuye con los cambios en la presión, cuyo resultado es el riesgo de isquemia a presiones bajas y edema a presiones altas.

A medida que disminuye la presión de perfusión cerebral, los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan para aumentar el flujo sanguíneo cerebral. La disminución en la presión de perfusión va más allá de la capacidad de compensación cerebral resultando en una reducción en el flujo sanguíneo cerebral. (29,30)

La inhibición de la síntesis de proteínas se produce a flujo inferiores a 50 ml/100g/minuto y a 35 mL/100g/minuto cesa por completo. A 25 ml/100g/minuto, el uso de glucosa disminuye iniciando la glucólisis anaeróbica, produciendo acidosis tisular por acumulación de ácido láctico. La falla eléctrica neuronal ocurre entre 16 y 18 ml/100g/minuto, y la falla de homeostasis en la membrana entre 10 y 12 ml/100g/minuto.

Mecanismo de muerte por apoptosis:

Como consecuencia, la liberación del aminoácido excitante glutamato aumenta. Esto conduce a la activación de los receptores de glutamato (NMDA) y la apertura de canales iónicos que permiten que los iones de potasio salgan de la célula y que entren los iones calcio. La activación de estos receptores conduce a la despolarización de la membrana y aumenta el influjo de calcio. Por otro lado el Fe^{3+} que se ha reducido a Fe^{2+} colaborara con la

producción especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS).(31)

La producción de especies reactivas de oxígeno, un subproducto normal del metabolismo oxidativo, también aumenta durante la isquemia. Al igual que el óxido nítrico, pueden reaccionar y dañar los componentes celulares, esto conduce a un fallo metabólico, así como a la liberación de iniciadores de apoptosis y daño al ADN. (32)

La liberación de subproductos del daño celular y la muerte por necrosis activa los componentes de la vía inflamatoria. Por un lado, la inflamación provoca un aumento del flujo sanguíneo, que puede suministrar glucosa y oxígeno a las células. Por otro lado, el aumento del flujo sanguíneo también puede suministrar más calcio al área, lo que resulta en un mayor daño en los tejidos.(33)

Alteración del endotelio en el infarto cerebral:

El exceso de ROS no daña de manera directa al endotelio, en su mecanismo reaccionan con el NO, disminuyendo su disponibilidad. El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador, por lo que su carencia provoca una vasoconstricción agravaría la isquemia. Éste responde a la isquemia de dos formas distintas, por un lado, altera la selectividad de la barrera hematoencefálica (BHE) al expresar proteasas originando edema vasogénico. Por otro lado, expresando moléculas de adhesión (ICAM-1) que van a anclar los leucocitos a las paredes de los vasos, principalmente neutrófilos y monocitos. (34–37)

DIAGNOSTICO

El proceso diagnóstico requiere de un análisis clínico, radiológico y algunos marcadores séricos.

Durante el análisis clínico, 3 preguntas requieren una respuesta:

1. ¿Es el proceso vascular o un imitador de un accidente cerebrovascular?
2. Si es un proceso vascular, entonces ¿En qué parte del SNC se encuentra la anomalía, y qué vasos sanguíneos suministran esa área?
3. ¿Cuál es el mecanismo de la enfermedad? (13)

El análisis radiológico y otras pruebas de laboratorio están dirigidas a responder preguntas en la evaluación del accidente cerebrovascular agudo:

1. ¿La lesión en el SNC es causada por isquemia o hemorragia, o está relacionada con un imitador de accidente cerebrovascular?
2. ¿Dónde está la(s) lesión(es)? ¿Cuál es su tamaño, forma y extensión?
3. ¿Cuál es la naturaleza y la gravedad de la(s) lesión(es) vascular y cómo se relacionan la lesión(s) vascular y las anomalías de la perfusión cerebral con la(s) lesión?
4. ¿Las anomalías de los componentes de la sangre causan o contribuyen a la isquemia o hemorragia? (13)

El momento de la neuroimagen en relación con el inicio de los síntomas puede influir en la aparición de imágenes de ictus, ya que los signos de isquemia en la TC sin contraste se observan en las primeras horas del infarto del SNC en 31% a 60% de los casos.(38)

TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA DEL INFARTO CEREBRAL

La Transformación hemorrágica es un fenómeno por el cual, tras un infarto cerebral y como consecuencia del daño a la barrera hematoencefálica (BHE), se produce una hemorragia intracerebral. La transformación hemorrágica conlleva intrínsecamente aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad en el infarto cerebral agudo.

En términos generales, el proceso isquémico deja la vasculatura cerebral frías, lo que resulta en incremento de la probabilidad alta de transformación hemorrágica en los días inmediatamente posteriores al infarto cerebral.

MECANISMOS DE TRANSFORMACION HEMORRAGICA:

La isquemia cerebral es un proceso continuo donde la estructura que sufre daño a consecuencia del proceso es la barrera hematoencefálica y una de las complicaciones de dicha repercusión estructural es la transformación hemorrágica.

En la actualidad los mecanismos que conllevan a la disrupción de la barrera hematoencefálica se desconocen, aunque algunos autores hallaron factores protectores celulares, papel desempeñado por las células T.(39) queda claro que a pesar de los posibles protectores el final es inevitable: barrera hematoencefálica alterada, en afán de (40,41) explicaciones en 3 grupos relacionados con la proteólisis de la barrera hematoencefálica, el estrés oxidativo o la hemostasia.(42)

Alteración por proteólisis:

Los marcadores de proteólisis como, las proteasas de matriz de membrana (MMP) están implicados y, de ellas la proteasa MMP-9 ha sido la más estudiada a nivel sérico relacionado con las conversiones hemorrágicas. En concordancia con la hipótesis de las funciones perjudiciales de MMP durante la enfermedad cerebrovascular del tipo isquémico, el nivel plasmático elevado de MMP-9 parece ser un potente predictor de complicaciones hemorrágicas después de la trombólisis con activador de plasminógeno tisular (tPA), ya que se encontró que los pacientes con accidente cerebrovascular tratados con tPA presentan niveles aumentados de MMP-9 en comparación con pacientes no tratados.(43,44)

Los mecanismos por los que las proteasas actúan en la alteración de la barrera hematoencefálica son la degradación de la matriz extracelular (MEC), ya que degradan fibronectina, laminina y colágeno de la lámina basal y la degradación de proteínas de las uniones estrechas como Zona Ocludens-1 o claudina-5. (40,41)

Alteración por estrés oxidativo:

Desde hace tres décadas es conocido el papel trascendental de los radicales libres en la alteración de la barrera hematoencefálica ya que en estudios se corrobora la disminución de edema cerebral ante la administración de antioxidantes.(45,46) Se han utilizado moléculas, como productos de peroxidación lipídica (malondialdehído, 4-hidroxicineno, isoprostano) o medidas indirectas como antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (ácido úrico, superóxido dismutasa, etc.). como marcadores indirectos del estrés oxidativo después de la enfermedad cerebrovascular. Aunque el papel del estrés oxidativo como mecanismo desencadenante de la transformación hemorrágica es incuestionable, actualmente no hay muchos estudios cuantitativos para evaluar el uso de marcadores moleculares de estrés oxidativo para predecir las conversiones hemorrágicas que siguen tras la enfermedad cerebrovascular del tipo isquémico. Recientemente, el nivel plasmático de isoprostanos F2 (productos inducidos por radicales libres de la peroxidación del ácido araquidónico neuronal) se ha encontrado elevado en el accidente cerebrovascular isquémico agudo en comparación con los controles.(47,48)

Alteración por hemostasia:

El estado de hemostasis propia o endógena del paciente podría jugar un papel importante y decisivo para el riesgo de hemorragia, especialmente después de la terapia trombolítica, dependiendo del equilibrio de fibrinólisis. Dos investigaciones relevantes informaron resultados diferentes al evaluar los niveles sanguíneos de inhibidores de fibrinólisis, como PAI-1 o el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI) antes de la trombólisis. Mientras que el primer estudio mostró que los niveles basales de PAI-1 y TAFI predijeron una hemorragia intracraneal sintomática adicional, el segundo estudio no pudo detectar una diferencia en los niveles de PAI-1, TAFI y otros marcadores hemostáticos entre pacientes que desarrollaron transformación hemorrágica y pacientes que no lo hicieron.(49,50)

EL HIERRO EN EL ORGANISMO:

El hierro es un elemento esencial en todo organismo precisamente debido a su comportamiento dual oxidoreducción (REDOX) es un catalizador básico de muchos procesos cruciales para el desarrollo de la vida tal y como la conocemos, desde procesos como la fotosíntesis hasta la síntesis de ADN así como su papel en la respiración celular y transporte de oxígeno.

Paradójicamente este papel dual de óxido-reducción también lo hace tóxico para el organismo, el hierro libre (Fe^{2+}) es muy reactivo y genera radicales libres originando daño a los distintos componentes celulares.(51,52)

Almacenamiento de hierro: Ferritina

El hierro sérico que no se usará es almacenado en la ferritina y el exceso es captado por el hepatocito mediante endocitosis y almacenado además en la ferritina dentro de las células hepáticas. La acción de esta proteína es doble, dado que no sólo almacena hierro, sino que también convierte el escaso Fe^{2+} que pueda haber en el citoplasma a Fe^{3+} , impidiendo que realice acciones tóxicas. Cuando haya escasez de dicho ion, la ferritina se degradará en el proteasoma o por autofagia en el lisosoma, por lo tanto, esta proteína es fundamental en el metabolismo del hierro.

Se encuentra en el citoplasma de todos los tipos celulares de los vertebrados. Está formada por 24 subunidades que se disponen en forma esférica, dejando un núcleo hidrofóbico, que es donde se almacenan hasta 4500 átomos de hierro.(53)

EL PAPEL DEL HIERRO EN EL INFARTO CEREBRAL:

El hierro es un elemento indispensable en el cerebro, por ser un órgano metabólicamente muy activo este metal participa en reacciones de óxido-reducción y también en la síntesis de neurotransmisores y de mielina. Otro dato adicional es que determinadas estructuras cerebrales, como los ganglios basales y la sustancia negra, tienen concentraciones elevadas de este elemento.

El sistema nervioso central posee mecanismos muy poco diferentes a los que regulan la homeostasis del hierro en el resto de las células del organismo.

Metabolismo del hierro en el encéfalo:

Nuestro encéfalo posee gran cantidad de hierro no hemo reflejando su alta tasa metabólica, concentrándose la mayor parte en la pars compacta de la sustancia negra y ganglios basales; valores equivalentes a los encontrados en el hígado.(54)

En el cuerpo la proteína encargada de su transporte es la glicoproteína transferrina (Tf), pues casi todo el intercambio y transporte de hierro dentro del cuerpo está mediado por la transferrina con alrededor de 3–4 mg de hierro circulando típicamente el adulto sano unido; menos del 1% del hierro circulante generalmente no está unido a transferrina y el hierro no unido a transferrina (NTBI) es transportado por una serie de ligandos que incluyen iones citrato y ascorbato, así como una posible pequeña contribución de las proteínas circulantes de albúmina y ATP.(55)

A diferencia del endotelio no cerebral, las células endoteliales dentro del encéfalo están unidas por uniones estrechas, resultando en una barrera física para el intercambio de material entre la sangre y los tejidos y fluidos cerebrales. La barrera hematoencefálica aísla y protege al encéfalo de las fluctuaciones en los niveles sistémicos de hierro, y las alteraciones de la homeostasis del hierro en la periferia tienen un efecto mínimo sobre el metabolismo cerebral del hierro. Por lo tanto, los niveles de hierro y proteínas moduladoras de hierro en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) que bañan el cerebro difieren significativamente.(56)

El proceso por el cual el hierro atraviesa la barrera hematoencefálica, según investigaciones planteadas, parece ser mediante el mecanismo de endocitosis mediadas por la transferrina cerebral que es producida por los oligodendrocitos y plexos coroideos, ingresando en estado de Fe^{3+} (no tóxico) para el parénquima cerebral. No se encuentra un acuerdo en los diferentes mecanismos de transporte intracelular de hierro, pero

se sabe que las células gliales desempeñan la función de almacenamiento ante aumento de los niveles cerebrales de hierro.(55–57)

Hierro e isquemia cerebral:

Como se ha mencionado el hierro libre es capaz de producir radicales libres, por lo que la alteración en su homeostasis cerebral podría jugar un papel crucial debido a que dañaría la unidad neurovascular.

La isquemia cerebral además altera la homeostasis del hierro, contribuyendo al daño isquémico. Consiste en la liberación del Fe^{+3} de sus principales proteínas de unión tras el proceso isquémico. Suceden múltiples alteraciones en las principales estructuras implicadas en el metabolismo del hierro, por un lado la transferrina cambia de conformación cuando hay acidosis producto de la hipoxia, lo cual libera hierro libre. Por otro lado, otras moléculas típicas de la isquemia como ROS y las catecolaminas, también media el cambio a Fe^{+2} , lo que facilita su liberación de la ferritina. Este aumento en los niveles de hierro libre se produce 1 h tras la isquemia y afecta al tejido isquémico y al periférico, pero es transitorio, regresando rápidamente a los niveles normales. (58) El hierro libre está en su forma más reactiva y contribuye al daño por ROS, llevando incluso a la apoptosis celular.(59)

La participación del hierro en la isquemia cerebral es bien clara con estudios que evidencian muerte neuronal ante la administración exógena de hierro y protección ante la inyección de quelantes de hierro.(60,61) Además, de mayor área hemorrágica y mayor edema cerebral encontrado en animales con sobrecarga de hierro, estos pueden sufrir un daño grave en la barrera hematoencefálica datos que tendrían sustento clínico que asociaron mayores niveles de hierro con una mayor probabilidad de transformación hemorrágica tras la terapia trombolítica.(62,63)

Además de la ferritina sérica, se encontraron otros posibles marcadores de daño isquémico y/o transformación hemorrágica como IL-6, glutamato, MMP-9 se encontraron en niveles elevados al ingreso en pacientes de mal pronóstico, con edema grave o con hemorragia parenquimal.(62)

Puede ocurrir que el incremento de hierro predispone a un ictus o a un mayor daño endotelial, si le sumamos la participación del hierro en la isquemia cerebral y su localización perivascular entonces los pacientes con sobrecarga de hierro presentan mayor

riesgo de transformación hemorrágica. Aunque se encuentren estudios que ponen en duda la participación de la ferritina como marcador fiable puesto que la encontraron relación como reactante de fase aguda, estudios en modelos animales con población de estudio no tan real al tipo isquémico presentado en los pacientes, pero existen múltiples estudios que niegan su participación como reactante agudo; sea cual sea su participación aún en estudio la ferritina es innegable la participación de hierro en el infarto cerebral y por tanto la ferritina ser un marcador de gravedad del infarto y jugar un papel crucial en la integridad de la barrera hematoencefálica.

6. HIPÓTESIS

El nivel de ferritina sérica es predictor de transformación hemorrágica en pacientes con infarto cerebral no lacunar agudo del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

7. METODOLOGIA

MATERIAL Y METODOS

1. POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Junio del 2017 a Mayo del 2019.

2. CRITERIOS DE ICLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años de edad
2. Pacientes con infarto cerebral agudo confirmado por tomografía helicoidal multicorte
3. Pacientes admitidos dentro de las 48 horas de iniciadas las manifestaciones clínicas
4. Pacientes con infartos en el territorio de la arteria cerebral media

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de anemia, enfermedades neoplásicas hematológicas y no hematológicas, malformaciones arterio-venosas.

2. Pacientes con infarto al miocardio reciente en las últimas 4 semanas.
3. Pacientes con diagnósticos de enfermedad hepática y/o renal crónica.
4. Pacientes que consumen más de 40g/día de alcohol
5. Pacientes en tratamiento con hierro suplementario
6. Pacientes con trastornos en la coagulación
7. Paciente con antecedentes de infarto o hemorragia cerebral

3. MUESTRA

Pacientes con infarto cerebral agudo atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray que cumplen los criterios de inclusión y exclusión

4. UNIDAD DE ANALISIS

Paciente con infarto cerebral agudo atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray

5. UNIDAD DE MUESTREO

Paciente con infarto cerebral agudo atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray que cumple los criterios de inclusión y exclusión

6. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de muestra fue determinado empleando la fórmula de tamaño de muestra para estudios de cohortes predictivas:

$$n = \frac{[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

n: Número de pacientes con alto nivel de ferritina sérica

m: Número de pacientes bajo nivel de ferritina sérica

c= 1 Número de no expuestos por expuestos

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 1.645$ valor normal con 5% de error tipo II

$p_1 = 0.533$ Frecuencia de transformación hemorrágica en pacientes con alto nivel de ferritina sérica. (1)

$p_2 = 0.133$ Frecuencia de transformación hemorrágica en pacientes con bajo nivel de ferritina sérica. (1)

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{[1.96\sqrt{2 * 0.333 * 0.667} + 1.645\sqrt{0.533 * 0.467} + 0.133 * 0.667]^2}{(0.133 - 0.533)^2}$$

n=34 pacientes con alto nivel de ferritina sérica

m=34 pacientes con bajo nivel de ferritina sérica

Aplicando corrección de Yates, se obtiene con EPIDAT

n=39 pacientes con alto nivel de ferritina sérica

m=39 pacientes con bajo nivel de ferritina sérica

7. METODOS DE SELECCIÓN

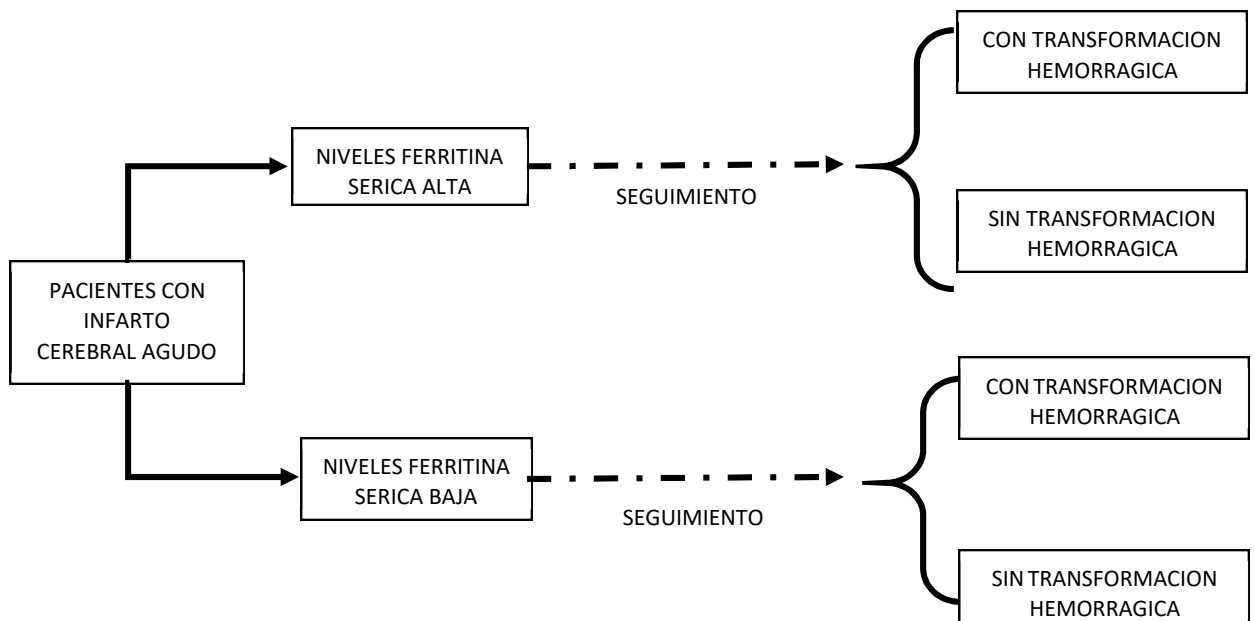
Se empleará el método de selección aleatorio simple para cada grupo donde ingresarán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección para lo cual se contará con una ficha de recolección

8. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte predictivo

9. DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño es de cohortes predictivas o predictivo, cuyo esquema es:



10. VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Transformación hemorrágica	Tomografía helicoidal cerebral	Si No	Nominal dicotómica
VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Nivel de ferritina sérica	Muestra sanguínea	Alta Baja	Nominal dicotómica

11. DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES

DEFINICION CONCEPTUAL:

1. Nivel de ferritina sérica:

Proteína sanguínea cuya función es la reserva transitoria del hierro y detoxificación al evitar la formación de radicales libres.

2. Transformación hemorrágica:

La conversión de un infarto cerebral, espinal o retiniano en un área de hemorragia, debido a la reperfusión de sangre en tejido isquémico.

DEFINICION OPERACIONAL:

1. Nivel de ferritina sérica:

Ferritina sérica alta si tiene valores mayores o igual a 164.1 ng/ml y ferritina sérica baja si tiene valores menores a 164.1 ng/ml

2. Transformación hemorrágica:

Imagen hiperdensa en tejido cerebral infartado compatible con hematoma evidenciado en tomografía helicoidal multicorte cerebral tomada a los 7 días desde el ingreso a emergencia

12. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se procederá a la identificación de pacientes en el servicio de emergencias del Hospital Víctor Lazarte Echegaray que tengan el diagnóstico de infarto cerebral agudo cuya sintomatología tenga un tiempo de evolución menor de 48 horas y cuya tomografía helicoidal multicorte cerebral tomada mediante el equipo tomográfico de 128 cortes de la marca GE Healthcare-Revolution™ evidencie signos indirectos de infarto cerebral extenso o a su vez propiamente infarto cuya extensión sea mayor o igual a un tercio del territorio de la arteria cerebral media y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, asimismo se procederá a la toma de muestras sanguíneas para análisis hematológico y bioquímico incluyendo hemoglobina glicosilada y de ferritina sérica la cual será procesada en el mismo hospital por el personal tecnólogo médico y médicos patólogos clínicos con el equipo Snibe-Maglumi 4000 plus, mediante las técnicas del sistema de inmunoensayo por quimioluminiscencia, se clasificará la gravedad del infarto cerebral de acuerdo con la puntuación NIHSS tomada por el personal médico asistencial neurólogo capacitado para valorar la escala y/o en su caso médicos residentes de la especialidad de neurología. Todos los pacientes serán tratados basados en la guía del año 2018 de la Asociación Americana de Stroke para infartos cerebrales agudos (64) y cumpliendo con las normas de la declaración de Helsinki.

Se les tomará una tomografía helicoidal multicorte cerebral control a los 7 días desde el ingreso al servicio de emergencia o precozmente ante la acentuación del deterioro neurológico evidenciada por disminución del puntaje en la escala de coma de Glasgow de 2 puntos o en la disminución de 4 puntos en la escala de NIHSS respecto al puntaje de ingreso, neuroimágenes realizadas con el mismo equipo antes mencionado con el objeto de identificar transformaciones hemorrágicas, cuyas imágenes serán analizadas e informadas por médicos del servicio de radiología del mismo hospital, las imágenes serán analizadas por dos médicos radiólogos por cada tomografía helicoidal multicorte cerebral control tomada, informadas y clasificadas según European Cooperative Acute Stroke Study - ECASS II (65) se tomaran para este estudio solo los informes de transformación hemorrágica hematoma parenquimal tipo 1 o 2.

13. ANALISIS DE DATOS

Los datos recolectados mediante la ficha serán tabulados y organizados en tablas de frecuencias, univariantes y bivariantes empleando el software IBM SPSS Statistics 26.

Se reportará el odds ratio (OR) de la transformación hemorrágica debido al nivel alto de ferritina sérica, el cual también será estimado con el 95% de confianza.

La transformación hemorrágica será relacionada con el nivel de ferritina empleando el test chi-cuadrado de independencia de criterios. Posteriormente se volverá a analizar el valor predictivo del nivel alto de ferritina sérica en la transformación hemorrágica de los pacientes con infarto cerebral agudo empleando el análisis de regresión logística, ajustando su efecto a otros factores.

La significancia de las pruebas será considerada si $p < 0.05$.

14. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio contará con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Por ser un estudio de cohortes prospectivas en donde solo se recogerán datos clínicos de los registros clínicos; no requerirá consentimiento informado pero si se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23) y la ley general de salud – título cuarto: artículos 117 y 120. (58,59)

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaillard Assia, Cornu Catherine, Durieux Anne, Moulin Thierry, Boutitie Florent, Lees Kennedy R., et al. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 de julio de 1999;30(7):1326-32.
2. Bang Oh Young, Saver Jeffrey L., Kim Suk Jae, Kim Gyeong-Moon, Chung Chin-Sang, Ovbiagele Bruce, et al. Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 de agosto de 2011;42(8):2235-9.
3. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med* [Internet]. agosto de 2014 [citado 4 de noviembre de 2019];2(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200641/>
4. Valentino F, Gentile L, Terruso V, Mastrilli S, Aridon P, Ragonese P, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of posterior cerebral stroke. *BMC Res Notes* [Internet]. 13 de noviembre de 2017 [citado 4 de noviembre de 2019];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683579/>
5. Villafuerte Delgado D, Yanes Isray O, González Pérez F. Transformación hemorrágica en el infarto cerebral. *Rev Finlay*. diciembre de 2016;6(4):334-8.
6. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet*. 6 de octubre de 2012;380(9849):1231-40.
7. Valdivieso A, Eduardo J. Presencia del signo de los vasos corticales asimétricos en secuencia SWI de resonancia magnética cerebral en los pacientes con infarto cerebral agudo del Hospital Cayetano Heredia. *Univ Peru Cayetano Heredia* [Internet]. 2019 [citado 4 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/7036>
8. Kaushik R, Mittal M, Gupta A. Serum Ferritin Level - A Predictor of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischaemic Stroke. 2018;5(1):8.
9. Mehrpour M, Mehrpour M. Is the serum ferritin level a considerable predictor for hemorrhagic transformation of ischemic stroke? *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:363.
10. Choi K-H, Park M-S, Kim J-T, Nam T-S, Choi S-M, Kim B-C, et al. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. abril de 2012;19(4):570-7.

11. Millan M, Sobrino T, Castellanos M, Nombela F, Arenillas JF, Riva E, et al. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke. *Stroke*. enero de 2007;38(1):90-5.
12. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113-30.
13. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. julio de 2013;44(7):2064-89.
14. Sacco Ralph L., Kasner Scott E., Broderick Joseph P., Caplan Louis R., Connors J.J. (Buddy), Culebras Antonio, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 1 de julio de 2013;44(7):2064-89.
15. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. noviembre de 2013;1(5):e259-81.
16. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 07 de 2017;135(10):e146-603.
17. Davalos LF, Málaga G. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. abril de 2014;31(2):400-1.
18. Castañeda-Guarderas A, Beltrán-Ale G, Casma-Bustamante R, Ruiz-Grosso P, Málaga G. Registro de pacientes con accidente cerebro vascular en un hospital público del Perú, 2000-2009. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. octubre de 2011;28(4):623-7.
19. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistema de salud de Perú. *Salud Pública México* [Internet]. 7 de marzo de 2011 [citado 13 de septiembre de 2019];53(0). Disponible en: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5045>
20. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. agosto de 1986;17(4):648-55.
21. Arboix A, Alió J. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions. *Curr Cardiol Rev*. febrero de 2012;8(1):54-67.
22. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B, et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 13 de julio de 2016;5(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015356/>

23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 14 de diciembre de 2002;360(9349):1903-13.
24. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet Lond Engl*. 31 de marzo de 1990;335(8692):765-74.
25. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet Lond Engl*. 7 de abril de 1990;335(8693):827-38.
26. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation reduced risk for stroke among middle-aged women after 2 to 4 years | 1993 Jul-Aug : Volume 119, Number 1, Page 27 | ACP Journal Club Archives. [citado 3 de junio de 2019]; Disponible en: <http://acpjc.acponline.org/Content/119/1/issue/ACPJC-1993-119-1-027.htm>
27. Tuttolomondo A, Antonio Pinto DDR. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. 3 de junio de 2019 [citado 3 de junio de 2019]; Disponible en: <https://n.neurology.org/content/stroke-patterns-etiology-and-prognosis-patients-diabetes-mellitus-0>
28. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. enero de 1993;24(1):35-41.
29. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Reccius A, Masurkar A, Huang A, Marshall RS. Dynamic cerebral autoregulation is transiently impaired for one week after large-vessel acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;39(2):144-50.
30. Aries Marcel J.H., Elting Jan W., De Keyser Jacques, Kremer Berry P.H., Vroomen Patrick C.A.J. Cerebral Autoregulation in Stroke. *Stroke*. 1 de noviembre de 2010;41(11):2697-704.
31. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int*. 1 de enero de 2012;60(2):208-12.
32. Mattson MP, Kroemer G. Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection. *Trends Mol Med*. 1 de mayo de 2003;9(5):196-205.

33. Kamel H, Iadecola C. Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke. *Arch Neurol.* mayo de 2012;69(5):576-81.
34. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthius RJ. Inflammatory responses to ischemia, and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 1 de febrero de 1998;179(1-2):169-87.
35. Ritter Leslie S., Orozco Jose A., Coull Bruce M., McDonagh Paul F. Leukocyte Accumulation and Hemodynamic Changes in the Cerebral Microcirculation During Early Reperfusion After Stroke. *Stroke.* 1 de mayo de 2000;31(5):1153-61.
36. Rosell Anna, Cuadrado Eloy, Ortega-Aznar Arantxa, Hernández-Guillamon Mar, Lo Eng H., Montaner Joan. MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke. *Stroke.* 1 de abril de 2008;39(4):1121-6.
37. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* julio de 2011;17(7):796.
38. Demchuk Andrew M., Hill Michael D., Barber Philip A., Silver Brian, Patel Suresh C., Levine Steven R. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke.* 1 de octubre de 2005;36(10):2110-5.
39. Salas-Perdomo A, Miró-Mur F, Urra X, Justicia C, Gallizioli M, Zhao Y, et al. T Cells Prevent Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke by P-Mechanisms and markers for hemorrhagic transformation after stroke Selectin Binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* agosto de 2018;38(8):1761-71.
40. Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator. *Neurobiol Dis.* junio de 2010;38(3):376-85.
41. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. | Sigma-Aldrich [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/11567062>
42. Rosell A, Foerch C, Murata Y, Lo EH. Mechanisms and markers for hemorrhagic transformation after stroke. En: Zhou L-F, Chen X-C, Huang F-P, Xi G, Keep RF, Hua Y, et al., editores. *Cerebral Hemorrhage* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2008. p. 173-8. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-09469-3_34

43. Montaner Joan, Molina Carlos A., Monasterio Jasone, Abilleira Sonia, Arenillas Juan F., Ribó Marc, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Pretreatment Level Predicts Intracranial Hemorrhagic Complications After Thrombolysis in Human Stroke. *Circulation*. 4 de febrero de 2003;107(4):598-603.
44. Ning M, Furie KL, Koroshetz WJ, Lee H, Barron M, Lederer M, et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology*. 23 de mayo de 2006;66(10):1550-5.
45. Martz D, Rayos G, Schielke GP, Betz AL. Allopurinol and dimethylthiourea reduce brain infarction following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* [Internet]. abril de 1989 [citado 12 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.20.4.488>
46. Woodfin A, Hu D-E, Sarker M, Kurokawa T, Fraser P. Acute NADPH oxidase activation potentiates cerebrovascular permeability response to bradykinin in ischemia–reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 15 de febrero de 2011;50(4):518-24.
47. Kelly Peter J., Morrow Jason D., Ning MingMing, Koroshetz Walter, Lo Eng H., Terry Erin, et al. Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1 de enero de 2008;39(1):100-4.
48. Cherubini Carmelinda, Polidori MC, Mecocci P, Ruggiero Antonio. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 1 de octubre de 2005;39(7):841-52.
49. Ribo Marc, Montaner Joan, Molina Carlos A., Arenillas Juan F., Santamarina Esteban, Quintana Manuel, et al. Admission Fibrinolytic Profile Is Associated With Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 1 de septiembre de 2004;35(9):2123-7.
50. Cocho Dolores, Borrell Montserrat, Martí-Fàbregas Joan, Montaner Joan, Castellanos Mar, Bravo Yolanda, et al. Pretreatment Hemostatic Markers of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 1 de abril de 2006;37(4):996-9.
51. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 24 de julio de 2012;51(29):5705-24.
44. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing Acts:molecular control of mammalian iron metabolism.*Cell*. abril de 2004;117(3):285-97.
53. Mackenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular Iron Transport and Storage: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxid Redox Signal*. junio de 2008;10(6):997-1030.

54. Singh N, Haldar S, Tripathi AK, Horback K, Wong J, Sharma D, et al. Brain Iron Homeostasis: From Molecular Mechanisms To Clinical Significance and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 10 de marzo de 2014;20(8):1324-63.
55. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 18 de julio de 2013;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715022/>
56. Mills E, Dong X, Wang F, Xu H. Mechanisms of Brain Iron Transport: Insight into Neurodegeneration and CNS Disorders. *Future Med Chem*. enero de 2010;2(1):51.
57. Dominique F. Leitner, Ames R. Connor. Functional roles of transferrin in the brain. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. 1 de marzo de 2012;1820(3):393-402.
58. Millerot-Serruot E, Bertrand N, Mossiat C, Faure P, Prigent-Tessier A, Garnier P, et al. Temporal changes in free iron levels after brain ischemia Relevance to the timing of iron chelation therapy in stroke. *Neurochem Int*. junio de 2008;52(8):1442-8.
59. Selim MH, Ratan RR. The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. *Ageing Res Rev*. julio de 2004;3(3):345-53.
60. Castellanos M, Puig N, Carbonell T, Castillo J, Martinez J, Rama R, et al. Iron intake increases infarct volume after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 11 de octubre de 2002;952(1):1-6.
61. Mehta SH, Webb RC, Ergul A, Tawfik A, Dorrance AM, Tawak A. Neuroprotection by tempol in a model of iron-induced oxidative stress in acute ischemic stroke. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. febrero de 2004;286(2):R283-288.
62. Millán M, Sobrino T, Arenillas JF, Rodríguez-Yáñez M, García M, Nombela F, et al. Biological Signatures of Brain Damage Associated with High Serum Ferritin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Treatment. *Dis Markers* [Internet]. 2008 [citado 13 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2008/380356/abs/>
63. Choi K-H, Park M-S, Kim J-T, Nam T-S, Choi S-M, Kim B-C, et al. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 1 de abril de 2012;19(4):570-7.
64. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1 de marzo de 2018;49(3):e46-99.

65. Larrue Vincent, von Kummer Rüdiger, Müller Achim, Bluhmki Erich. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. Stroke. 1 de febrero de 2001;32(2):438-41.

B.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo																									
			JUNIO 2017 - MAYO 2019																									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X	X																								
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR			X	X																						
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO																				X	X					
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR																						X	X			
	DURACIÓN DEL PROYECTO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
	PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MESES																											

B.3.1 RECURSOS:**a. PERSONAL**

INVESTIGADOR, ASESOR, PERSONAL DE LABORATORIO,
PERSONAL DE ARCHIVOS, PERSONAL DE ENFERMERIA

b. BIENES

LAPICEROS, PAPEL BOND, LAPTOP, IMPRESORA, TINTA DE
IMPRESIÓN, HISTORIAS CLÍNICAS

c. SERVICIOS

IMPRESIÓN, FOTOCOPIAS, MOVILIDAD

B.3.2 PRESUPUESTO:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	5	2.00	10.00
1.4.4.002	Resaltadores	03	10.00	30.00
1.4.4.002	Correctores	03	7.00	21.00
1.4.4.002	CD	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Archivadores	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Perforador	1	4.00	4.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				Nuevos Soles
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Movilidad	200	1.00	200.00
1.5.6.014	Empastados	10	12	120.00
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1230.00

B.3.3 FINANCIACIÓN

- a. RECURSOS PROPIOS: Financiado por investigador
- b. RECURSOS DE TERCEROS: Equipos del HVLE

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos generales:

Apellidos y Nombre.....Código:.....

Edad:..... sexo: G. de instrucción:

Antecedentes:

Ingesta de alcohol:vaso/botella equivalente en gramos:.....

	SI/NO		SI/NO
HTA		Coagulopatía	
DM2		Infarto/Hemorragia cerebral	
Anemia		E. Renal crónica	
Neoplasia		E. Hepática crónica	
IMA (<4ss)		Consumo de hierro oral	
		Consumo alcohol >40g	

Signos vitales:

PAS (ingreso):PAD (ingreso):Presión de pulso (ingreso):

Puntaje NIHSS (ingreso):

Analítica:

	VALOR (al ingreso)		
Hemograma			
Hb glicosilada			
Urea sérica			
Creatinina sérica			
Ferritina sérica			
TP/INR			

HOJA DE VIDA

1. DATOS PERSONALES

NOMBRES Y APELLIDOS: PERCY ALEXANDER TORRES VASQUEZ

FECHA DE NACIMIENTO: 28 DE ABRIL DE 1982

DIRECCION: AV. JESUS DE NAZARET MZ B LT 2 - TRUJILLO

TELEFONO: 980259726

CORREO ELECTRONICO percy_altv@hotmail.com

2. ESTUDIOS SUPERIORES

MEDICINA HUMANA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA - UNIVERSIDAD PARTICULAR ANTONIO
ORREGO

3. CARGOS ACTUALES

RESIDENTE DE NEUROLOGÍA - HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY