

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



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular: revisión sistemática y metaanálisis

---

**Área de investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Nieto Rivera, Stefany Mishell

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Jara Valderrama, Jorge Luis

**Secretario:** Segura Plasencia, Niler Manuel

**Vocal:** Torres Vásquez, Percy Alexander

**Asesor:**

Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

**TRUJILLO – PERÚ**  
**2024**

**Fecha de sustentación: 30/09/2024**

# ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE GAMMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA Y RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

## INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

INDICE DE SIMILITUD

14%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a>	8%
	Fuente de Internet	
2	<a href="https://smiba.org.ar">smiba.org.ar</a>	2%
	Fuente de Internet	
3	<a href="https://idoc.pub">idoc.pub</a>	1%
	Fuente de Internet	
4	<a href="#">Submitted to uniminuto</a>	1%
	Trabajo del estudiante	
5	José Estefano Rivera Buse. "Función tiroidea y frecuencia de cáncer de tiroides en individuos eutiroideos y pacientes con hipotiroidismo residentes en zonas de alta o baja exposición al plomo en Ecuador", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2022	1%
	Publicación	
6	<a href="https://www2.mdpi.com">www2.mdpi.com</a>	1%
	Fuente de Internet	

7	repositori.uji.es	1 %
	Fuente de Internet	
8	medicinainterna.org.mx	1 %
	Fuente de Internet	
9	Submitted to Universidad Anahuac México Sur	1 %
	Trabajo del estudiante	

Excluir citas      Activo

Excluir coincidencias      < 1%

Excluir bibliografía      Activo

  
 Dr. Gustavo A. Pineda Tirado  
 Medicina Interna - Medicina General  
 C.M.P. 45620 R.N. 21816-91505  
 2023 Mayo 27 Hospital de Trujillo

## **Declaración de originalidad**

Yo, **Gustavo Adolfo Vásquez Tirado**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular: revisión sistemática y metaanálisis", autor **Stefany Mishell Nieto Rivera**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 16 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el martes 01 de octubre de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la 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, 01 de octubre de 2024

### **ASESOR**

Dr. Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo  
DNI: 41061921  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>  
FIRMA:

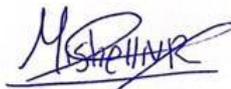


Dr. Gustavo A. Vásquez Tirado  
MEDICINA INTERNA - MEDICINA INTERNA  
CNP: 16920 - RNE: 21816 - 31596

---

### **AUTOR**

Nieto Rivera, Stefany Mishell  
DNI: 70085765  
FIRMA:



---

## DEDICATORIA

*A mis padres, quienes me apoyaron y  
estuvieron conmigo todos estos años de  
vida universitaria.*

*A mi hermano, por ser mi compañero y  
la motivación que me inspira a ser mejor.*

*A mi abuela Cleo y tío Jorge en el cielo,  
quienes me apoyaron y  
brindaron su cariño siempre.*

*A toda mi familia, fuente de amor,  
comprensión y aliento,  
quienes me apoyaron siempre.*

*A mis amigos, quienes conocí en la  
universidad y se convirtieron en mi familia.*

## AGRADECIMIENTO

*A Dios, por permitirme culminar la  
carrera y realizar este trabajo.*

*A mis amados padres, Isabel y César,  
por cuidarme desde siempre, por  
permitirme estudiar esta carrera y por  
todas las cosas que hicieron y hacen  
por mí.*

*A mi hermano César, por apoyarme,  
acompañarme y comprenderme.*

*A mis abuelos, Lidia, Jorge y  
Cleo, que me dieron y me  
dan su amor y sus enseñanzas.*

*A mi asesor, por ayudarme desde  
el primer momento, por su paciencia  
y dedicación para guiarme en la  
realización de este trabajo.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular.

**Métodos:** Se trata de una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular; disponibles en las bases de datos Pubmed, Scopus, Web Of Science, Embase. Se realizó la búsqueda en las bases de datos y se seleccionaron con Rayyan QCRI, luego evaluados por texto completo. Los estudios incluidos pasaron por una fase de extracción de datos. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-E. Para el meta-análisis, se transformaron todas las medidas de efecto (OR, RR, HR).

**Resultados:** Se encontraron 1291 estudios, de los cuales, luego del proceso de selección, se incluyeron 10 estudios en la revisión sistemática (n=1,072,267). En pacientes adultos, se observa que los valores (cut-off) de GGT por encima de 22 U/L se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular (stroke) hemorrágico (RR 1.42, IC95% 1.01-1.99, I<sup>2</sup>=19%). En pacientes adultos, se observa que los valores (cut-off) de GGT por encima de 22 U/L se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular (stroke) isquémico (RR 1.22, IC95% 1.10-1.36, I<sup>2</sup>=49%). En el análisis de subgrupo según sexo, no hay cambios significativos en el stroke isquémico. La heterogeneidad no cambia o mejora, se mantiene con 53%. En el análisis de subgrupo según sexo, no hay cambios significativos en el stroke hemorrágico. La heterogeneidad 1%, no es significativo.

**Conclusión:** Asociación significativa entre GGT elevada y riesgo de ACV: El estudio identificó una asociación significativa entre los niveles elevados de gamma-glutamyl transferasa (GGT) y un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) tanto hemorrágico como isquémico en adultos. Estos resultados sugieren que la GGT podría ser un biomarcador predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**Palabras clave:** gammaglutamil transpeptidasa, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether there is an association between gamma-glutamyl transpeptidase levels and stroke risk.

**Methods:** This is a systematic review and meta-analysis of observational studies that evaluated the association between gamma-glutamyl transpeptidase levels and stroke risk; available in Pubmed, Scopus, Web Of Science, Embase databases. Databases were searched and selected with Rayyan QCRI, then evaluated by full text. Included studies underwent a data extraction phase. Risk of bias was assessed using the ROBINS-E tool. For meta-analysis, all effect measures (OR, RR, HR) were transformed.

**Results:** 1291 studies were found, of which, after the selection process, 10 studies were included in the systematic review (n=1,072,267). In adult patients, cut-off GGT values above 22 U/L are associated with a risk of haemorrhagic stroke (RR 1.42, 95%CI 1.01-1.99, I<sup>2</sup>=19%). In adult patients, cut-off GGT values above 22 U/L are associated with a risk of ischaemic stroke (RR 1.22, 95%CI 1.10-1.36, I<sup>2</sup>=49%). In subgroup analysis by sex, there is no significant change in ischaemic stroke. Heterogeneity does not change or improve, it remains the same at 53%. In the subgroup analysis according to sex, there is no significant change in haemorrhagic stroke. Heterogeneity 1%, not significant.

**Conclusion:** Significant association between elevated GGT and stroke risk: The study identified a significant association between elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and an increased risk of both haemorrhagic and ischaemic stroke in adults. These results suggest that GGT may be a predictive biomarker of cardiovascular morbidity and mortality.

**Keywords:** gamma-glutamyl transpeptidase, ischaemic stroke, haemorrhagic stroke.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
RESUMEN .....	iv
ABSTRACT .....	v
ÍNDICE .....	vi
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS .....	vii
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	9
3. RESULTADOS .....	13
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	27
5. CONCLUSIONES .....	31
6. RECOMENDACIONES .....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
ANEXOS .....	39

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Operacionalización de variables	10
Tabla 2. Características de los estudios incluidos	16
Tabla 3. Riesgo de sesgo ROBINS-E	21
Gráfico 1. Efecto de la GGT en ECV hemorrágico	23
Gráfico 2. Efecto de la GGT en EVC isquémico	24
Gráfico 3. Subgrupo efecto de la GGT en EVC isquémico	25
Gráfico 4. Subgrupo efecto de la GGT en EVC hemorrágico	25
Gráfico 5. Funnel plot EVC hemorrágico	26
Gráfico 6. Funnel plot EVC isquémico	26

## 1. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular se define como la aparición de signos clínicos de rápido desarrollo de alteración focal (o global) de la función cerebral, con síntomas que duran 24 horas o más o conducen a la muerte, y pueden ser trastornos isquémicos o hemorrágicos de la circulación sanguínea cerebral (1).

El accidente cerebrovascular sigue siendo un importante problema de salud mundial y es probable que su importancia aumente en el futuro debido a los cambios demográficos en curso, incluido el envejecimiento de la población y las transiciones de salud observadas en los países en desarrollo (2).

En las poblaciones caucásicas, aproximadamente el 80% de todos los accidentes cerebrovasculares son isquémicos, mientras que alrededor del 20% son hemorrágicos secundarios a hemorragia intracerebral y subaracnoidea (3). Los casos de accidente cerebrovascular en todo el mundo experimentaron un incremento entre 1990 y 2019; la incidencia de accidentes cerebrovasculares aumentó en un 70%, mientras que la prevalencia aumentó en un 85% (4). El aumento de la muerte por accidente cerebrovascular también aumentó en un 43% y los años de vida ajustados por discapacidad por esta causa aumentaron en un 32% (5).

La hemorragia intracerebral (HIC) es un subtipo de accidente cerebrovascular, cuya incidencia ocupa el segundo lugar después del accidente cerebrovascular isquémico (6). El perfil clínico de este tipo de ictus cambia rápidamente, fluctúa mucho y tiene una mortalidad extremadamente alta y amenaza significativamente a la salud y calidad de vida, especialmente en los países en desarrollo (7).

El control de los factores de riesgo son la clave para prevenir y tratar el ictus hemorrágico, la hipertensión arterial es la enfermedad modificable más común e importante como factor de riesgo; además, fumar, beber y los fármacos anticoagulantes también desempeñan papeles importantes en el inicio de este tipo de ictus (8). Sin embargo, la incidencia de

hemorragia cerebral inducida por factores de riesgo como la hipertensión y el consumo de alcohol no está clara (9)

El accidente cerebrovascular es una condición de salud de emergencia que hay que abordar de manera oportuna y efectiva; los síntomas comunes incluyen problemas en el movimiento, confusiones, comunicación verbal inapropiada y dificultad para comprender. Hay dos categorías de accidente cerebrovascular: embólico isquémico y hemorrágico; el accidente cerebrovascular embólico isquémico ocurre cuando hay una obstrucción de las arterias cerebrales, en el accidente cerebrovascular hemorrágico, hay una fuga de sangre en la arteria cerebral (10).

Para las generaciones mayores, el accidente cerebrovascular puede ser letal, el ataque cardíaco y el ictus dañan el cerebro de manera similar, una vez que a una persona se le diagnostica un accidente cerebrovascular, necesita un seguimiento continuo de la salud. La injuria comienza con un mini accidente cerebrovascular que se conoce como ataque isquémico transitorio y es la condición que revela que la persona puede experimentar un ictus establecido de mayor impacto (11).

No existe un tratamiento específico para el manejo del ictus, por lo tanto, el diagnóstico temprano; la detección temprana puede prevenir discapacidades, muerte y otras enfermedades graves relacionadas. En la mayoría de los estudios existentes de identificación de accidentes cerebrovasculares, la resonancia magnética y la tomografía computarizada son utilizadas, pero estas técnicas exponen a los pacientes a radiaciones o probables reacciones alérgicas, además son métodos de diagnóstico muy caros y los pacientes de los países subdesarrollados no puede aprovechar estas ventajas (12).

La gamma-glutamilttransferasa (GGT) se utiliza en la práctica clínica como indicador bioquímico de lesión hepática, aunque carece de especificidad en cuanto a etiología (13). Existe evidencia de que concentraciones más altas de GGT se asocian con un mayor riesgo de enfermedad hepática,

cardiovascular y mortalidad por todas las causas (14). Las guías clínicas recomiendan la evaluación de la etiología de la enfermedad hepática. y estadio de fibrosis en pacientes con enzimas hepáticas anormales, incluida la GGT, sin embargo, su utilidad como indicador de riesgo cardiovascular sigue sin estar claro (15).

Se ha descrito una asociación modesta entre GGT y riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca isquémica y de manera similar con enfermedad coronaria, existe evidencia también de la asociación entre GGT y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales incluyendo aumento de la ingesta de alcohol, índice de masa corporal elevado, tabaquismo, cardiopatía isquémica, diabetes, hipertensión y dislipidemia (16). También se ha reportado su asociación con enfermedad del hígado graso y con eventos más ominosos como el infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad cardiovascular (17).

Se ha reportado que las personas con niveles más altos de GGT tenían más probabilidades de desarrollar un accidente cerebrovascular después de un período de seguimiento que aquellos con niveles más bajos de GGT, se ha señalado que la actividad de GGT está más fuertemente asociada con el accidente cerebrovascular cardioembólico entre los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, lo que se debía en gran medida a la presencia de fibrilación auricular y podrían ser independiente del consumo de alcohol (18). Aun así, queda por aclarar la relación entre la actividad de la GGT y otros resultados adversos del accidente cerebrovascular, a saber, recurrencia, y eventos vasculares combinados (19).

**Singh L. et al** (Reino Unido, 2021); determinaron la asociación entre el nivel sérico de GGT y el accidente cerebrovascular en población sin antecedentes de consumo de alcohol, por medio de un estudio comparativo transversal donde se incluyeron 100 casos y 100 controles. En pacientes con accidente cerebrovascular, el nivel medio de GGT sérica fue de 54,95 UI/L con una desviación estándar de 20,54; en los controles, el nivel medio de GGT en suero fue de 32,14 UI/L con una desviación

estándar de 5,07; el valor p fue inferior a 0,0001, es decir, muy significativo (20).

**Li S, et al** (China, 2022); examinaron la asociación de los niveles séricos de GGT con la recurrencia del accidente cerebrovascular a los 3 meses y 1 año en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio, en un estudio de cohorte amplio y multicéntrico. Durante el período de seguimiento de 1 año se examinó el efecto de la GGT sobre la recurrencia del accidente cerebrovascular y otros eventos vasculares. Se inscribieron un total de 12.504 pacientes; tanto en el seguimiento a los 3 meses como al año, los pacientes en el grupo del cuartil más alto de niveles de GGT mostraron un mayor riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular [HR 1,32 (IC 95% 1,07–1,63), HR 1,34 (IC 95% 1,13–1,60)], accidente cerebrovascular isquémico [HR 1,37 (IC 95% 1,10–1,71), HR 1,37 (IC 95% 1,14–1,64)] y eventos vasculares combinados [HR 1,34 (IC 95% 1,09–1,65), HR 1,34 (95 % IC 1,13–1,59)] que aquellos en el grupo del cuartil más bajo (21).

**Yang W, et al** (China, 2020); analizaron pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo dentro de los 7 días posteriores al inicio del accidente cerebrovascular, se realizó una regresión logística multinomial para evaluar la relación entre GGT y accidente cerebrovascular cardioembólico. Se encontró fibrilación auricular en 132 (15,0%) de 880 pacientes elegibles con accidente cerebrovascular isquémico agudo, y 270 (30,7%) pacientes fueron categorizados como accidente cerebrovascular cardioembólico. Los niveles altos de GGT en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo se asociaron con accidente cerebrovascular cardioembólico [odds ratio (OR) = 3,42, IC 95 % = 1,59–7,37], pero no con accidente cerebrovascular por aterosclerosis de grandes arterias (OR = 1,10, IC 95 % = 0,54 – 2.23); aproximadamente la mitad (53,9%) del efecto total de los niveles de GGT sobre el accidente cerebrovascular cardioembólico estuvo mediado por la fibrilación auricular (22).

**Lee S, et al** (Korea, 2021); examinaron la relación entre la concentración sérica de gamma-glutamilttransferasa y el riesgo de infarto cerebral; en un total de 209.481 de 223.551 participantes, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular los índices de riesgo (HR) para el infarto cerebral y su intervalo de confianza. Durante un período de seguimiento de 915.387,5 personas-año, se desarrollaron 2.403 casos incidentes de infarto cerebral entre 2009 y 2013; el tercer y cuarto cuartil de los niveles séricos de gamma-glutamilttransferasa con el primer cuartil fueron 1,11 (0,98–1,27), 1,39 (1,22–1,58) y 1,49 (1,29–1,71), respectivamente (P para tendencia <0,001) (23).

**Tu W, et al** (China, 2018); evaluaron la asociación de la medición de las concentraciones séricas de  $\gamma$ -glutamilt transferasa (GGT) al ingreso con la mortalidad por todas las causas o por enfermedades cardiovasculares (ECV) a 1 año en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, en un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico, se examinó la relación de la GGT con el riesgo de muerte por todas las causas o ECV en pacientes de seguimiento de 1 año. En 5912 pacientes con ictus, de los cuales, el 51,0% eran hombres y la mediana de edad fue de 61 años. La GGT elevada reveló índices de riesgo ajustados (intervalo de confianza del 95%) de 3,03 (1,99-4,54) y 3,24 (2,14-4,92) para la mortalidad por todas las causas e ictus respectivamente; con un área bajo la curva de 0,69 (intervalo de confianza del 95%, 0,66-0,73), la GGT mostró una capacidad discriminatoria significativamente mayor para predecir la mortalidad por todas las causas en comparación con otros factores (24).

**Kalirawna T, et al** (Nigeria, 2021). Evaluaron si la GGT sérica está relacionada con el riesgo y el pronóstico de enfermedades cerebrovasculares, en un total de 200 pacientes (100 con accidente cerebrovascular isquémico agudo y 100 sin accidente cerebrovascular) de varias salas médicas y unidades de cuidados intensivos médicos. No hubo diferencias estadísticas con respecto a la distribución de los grupos de edad ( $\chi^2 = 1,25$ ,  $P = 0,741$ ) y género ( $\chi^2 = 2,678$ ,  $P = 0,1018$ ) entre casos y controles. La edad media de los pacientes con accidente cerebrovascular (media [M] = 61,7, desviación estándar [DE] = 13,8) no

difirió de la de los controles ( $M = 62,2$ ,  $DE = 13,6$ ),  $P = 0,80$ . La prueba t de muestra independiente encontró una diferencia significativa en el nivel de GGT sérica entre los casos ( $M = 57,47$ ,  $DE = 11,8$ ) y el control ( $M = 41,72$ ,  $DE = 7,5$ ),  $P \leq 0,0001$ ; concluyendo que la GGT sérica fue significativamente mayor en pacientes con accidente cerebrovascular que en pacientes sin accidente cerebrovascular de la misma edad y sexo (25).

**Villanueva D, et al**; determinaron mediante métodos estadísticos estandarizados que la elevación sérica de gamma-glutamil transpeptidasa es predictor temprano de evento vascular cerebral en la población mexicana, por medio de un estudio de tipo casos y controles, con medición de GGT sérica en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en control y pacientes crónicos con un evento cardiovascular adverso. Se incluyeron 74 pacientes; los pacientes con EVC tuvieron, en promedio, 17.81 U/L de GGT más que los controles ajustados por edad, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.038$ ,  $IC_{95\%} 1.04-34.57$ ); concluyendo que las concentraciones de gamma-glutamil transpeptidasa se correlacionan de manera directamente proporcional con el riesgo cardiovascular (26).

**Zhang X, et al** (China, 2015); realizaron un metaanálisis para evaluar la relación entre el nivel de GGT y el riesgo de accidente cerebrovascular, por medio de búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase y Cochrane Library (actualizado a enero de 2015) para estudios de cohortes prospectivos. Se incluyeron un total de 5.707 casos y 926.497 participantes en 10 estudios prospectivos. En general, un nivel alto de GGT tiene una asociación positiva con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular ( $RR = 1,28$ ;  $IC$  del 95 %, 1,16-1,43), en los análisis de subgrupos, se observó consistentemente una asociación positiva en cada subgrupo excepto en el subgrupo de mujeres ( $RR = 1,45$ ;  $IC$  del 95 %, 0,9-2,34) y un gran número de subgrupos de eventos de accidente cerebrovascular ( $\geq 500$ ) ( $RR = 1,25$ ;  $IC$  95%, 0,85-1,84). En la prueba de sesgo de publicación, el  $RR$  ajustado resultante siguió siendo significativo ( $RR = 1,10$ ;  $IC$  del 95 %, 1,00-1,21) después de utilizar el método de recortar y completar (27).

La enfermedad cerebrovascular es motivo frecuente de atención en los servicios de emergencia de manera global, siendo una patología de etiología multifactorial, ofrece un espectro clínico variado con un pronóstico ominoso en términos de funcionalidad y riesgo de mortalidad, por otro lado La gamma-glutamyltransferasa, la cual se utiliza en la práctica clínica como indicador bioquímico de lesión hepática, se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, al respecto se ha descrito una asociación modesta entre GGT y riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca isquémica y de manera similar con enfermedad coronaria, en este contexto se ha reportado que las personas con niveles más altos de GGT tenían más probabilidades de desarrollar un accidente cerebrovascular después de un período de seguimiento que aquellos con niveles más bajos; por ello consideramos pertinente desarrollar el presente metaanálisis.

### **1.1. Formulación del problema:**

- ¿Existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular?

### **1.2. Objetivos de la investigación:**

#### 1.2.1. Objetivo general:

- Determinar si existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular.

#### 1.2.2. Objetivos específicos:

- Determinar si existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.
- Determinar si existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.
- Determinar si existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular transitorio.

### **1.3. Hipótesis:**

- H0: Existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular.
- H1: No existe asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

**2.1. Tipo y diseño de investigación:** Revisión sistemática y metaanálisis.

### **2.2. Población, muestra y muestreo**

#### **2.2.1. Población de estudio**

Estudios de investigación que evalúen la asociación entre niveles de gammaglutamil transpeptidasa y riesgo de accidente cerebrovascular; disponibles en las bases de datos Pubmed, Scopus, Web Of Scienc, embase y bases de datos de literatura gris, que cumplan los criterios de inclusión.

#### **2.2.2. Lugar de estudio**

Este estudio fue realizado haciendo uso de bases de datos y programas mediante el uso de computador e internet, por ello, no se requirió un lugar de estudio.

#### **2.2.3. Muestra**

Unidad de análisis: son los estudios originales, recopilados de las bases de datos mencionadas previamente, que cumplen con los criterios de inclusión.

Unidad de muestreo: artículos originales.

Tamaño de la muestra: no aplica.

#### **2.2.4. Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión:**

Estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos.

Estudio de casos y controles.

Estudios transversales de pruebas diagnósticas.

Estudios que reporten el estado funcional y mortalidad del paciente a los 90 días desde el inicio del ictus isquémico.

Estudios con población adulta (mayores de 18 años).

Estudios que incluyan pacientes de ambos sexos.

Estudios disponibles en idioma inglés, español y portugués.

### **Criterios de exclusión:**

Revisión narrativa, reporte de casos, serie de casos y estudios en población pediátrica.

## **2.3. Operacionalización de las variables**

Variable		Tipo	Escala de medición	Registro
<b>De exposición</b>	Gammaglutamil transpeptidasa	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí
<b>De respuesta</b>	Accidente cerebrovascular	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Sí
<b>Variables intervinientes</b>	Edad	Cuantitativa	De razón	Años
	Sexo	Cualitativa	Nominal	F/M

Tabla 1: Operacionalización de variables

**Enfermedad cerebrovascular:** Aparición de signos clínicos de rápido desarrollo de alteración focal (o global) de la función cerebral, con síntomas que duran 24 horas o más o conducen a la muerte (29).

**Gamma glutamil transpeptidasa:** marcador de enfermedades hepatobiliares y del consumo crónico de alcohol (26).

**Sexo:** sexo según registro en estudio.

## **2.4. Técnicas e instrumentos de investigación**

### **2.4.1. Método de búsqueda**

La estrategia de búsqueda fue con los términos ((Ischemic Stroke) OR (Ischaemic Stroke) OR (Cerebrovascular disease) AND (Cerebrovascular accident) AND ((Gamma glutamil transpeptidase) OR (glutamil transpeptidase)). La estrategia de búsqueda formulada con estos términos se utilizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Scopus y Web of science. (Anexo 1).

#### **2.4.2. Almacenamiento**

Los artículos originales encontrados fueron descargados y almacenados en la herramienta Rayyan QCRI para ser procesados.

### **2.5. Procesamiento y análisis de datos**

#### **2.5.1. Selección de estudios**

La estrategia de búsqueda (Anexo 1) fue utilizada en las bases de datos mencionadas previamente, los resultados obtenidos fueron ingresados en Rayyan QCRI, donde se revisaron y eliminaron los artículos originales duplicados. Se inició el proceso de tamizaje, con ayuda del asesor, primero se revisó título y resumen de los artículos almacenados y se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de selección definidos. Se buscó el texto completo de los artículos seleccionados en la fase anterior y se revisó que cumplieran con los criterios de selección establecidos; de esta forma se determinó la selección de los artículos incluidos en este estudio.

#### **2.5.2. Extracción y manejo de datos**

Los artículos originales seleccionados fueron revisados a texto completo nuevamente y se realizó la extracción de datos relevantes de los artículos: autores, año de publicación y país donde se realizó el estudio de cada artículo, así como la cantidad de participantes total y las variables de exposición y respuesta. Esta información se registró en tablas en el software de hojas de cálculo Microsoft Excel.

#### **2.5.3. Evaluación del riesgo de sesgo**

El riesgo de sesgo de cada estudio seleccionado se evaluó con la herramienta Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures (ROBINS-E) para estudios observacionales.

#### **2.5.4. Medidas de efecto**

Debido a que los diversos estudios muestran medidas de asociación distintas (OR, RR y HR), y considerando que la prevalencia de la variable respuesta es menor al 10%, se considera que todos los valores son similares.

Cuando la prevalencia del desenlace es baja (<10%), las diferencias entre OR, RR y HR tienden a ser mínimas. Esto se debe a que, en tales casos, la probabilidad de que ocurra el desenlace es pequeña en ambos grupos (expuesto y no expuesto), lo que reduce la diferencia entre estas medidas de asociación. En consecuencia, es razonable considerar que estas medidas son intercambiables para simplificar el análisis y la interpretación de los resultados en metaanálisis. En este estudio, dada la baja prevalencia del accidente cerebrovascular en las poblaciones estudiadas, se ha decidido tratar OR, RR y HR como medidas de efecto equivalentes. Esto permite combinar resultados de estudios que han utilizado diferentes medidas de asociación, facilitando así una síntesis más robusta y coherente de la evidencia disponible (44).

#### **2.5.5. Evaluación de heterogeneidad**

Se realizó el análisis de influencia en los resultados con heterogeneidad mayor a 40% a través de Influence Analysis y análisis GOSH, para determinar el origen de dicha heterogeneidad. Se realizó este análisis de sensibilidad de acuerdo a la recomendación del manual de Cochrane para revisiones sistemáticas, que sugiere indagar en la heterogeneidad cuando se encuentra mayor al 40% (45).

#### **2.5.6. Síntesis de datos**

Se utilizó el programa Rstudio 4.2.

### **2.6. Principios éticos**

Se solicitó la exoneración al Comité de Ética de nuestra institución debido a que el presente estudio es de carácter secundario y no tiene acceso a datos confidenciales de la población de estudio, ni los expone.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Selección de estudios

Se extrajeron 1291 artículos de las bases de datos consultadas; de estos, 518 fueron eliminados por ser duplicados. De los 773 artículos resultantes que fueron revisados evaluando título y resumen, se eliminaron 737 según los criterios de selección establecidos. Se buscó el texto completo de los 36 artículos que quedaron en esta fase; de estos, se excluyeron 26 estudios por tener diseño y población distinta a lo requerido en los criterios de inclusión. Por lo tanto, 10 estudios fueron incluidos en la revisión sistemática (28-37) (Figura 1).

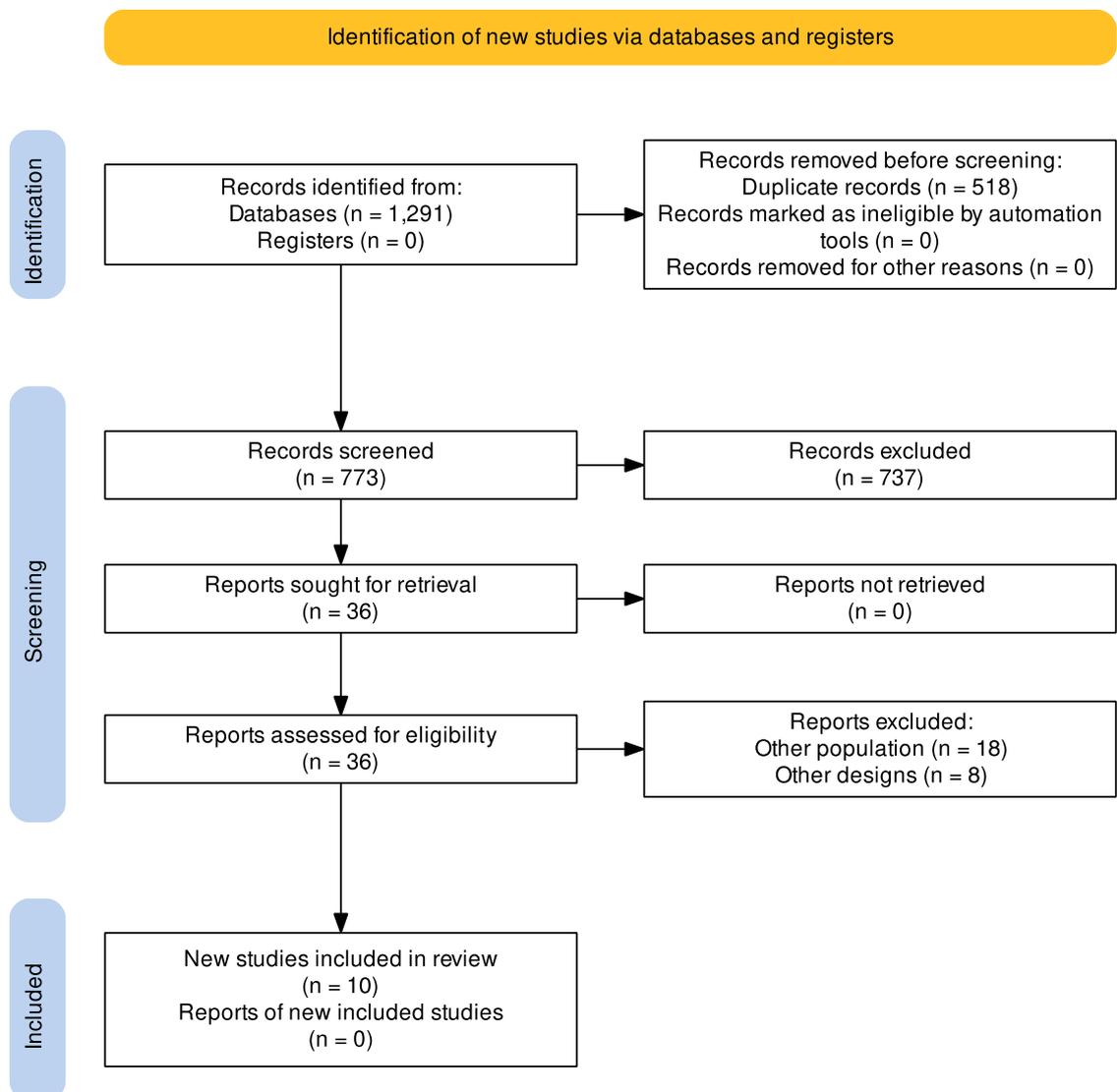


Figura 1. Flujograma PRISMA 2020 de la selección de estudios

### **3.2. Características de los estudios incluidos**

Los 10 estudios analizados abarcan diversos aspectos relacionados con el accidente cerebrovascular y la gamma-glutamil transferasa (GGT). Los estudios provienen de diferentes países, como Corea, China, Corea del Sur, Finlandia, Japón, Austria, Reino Unido y Alemania, y emplean diversos diseños de investigación, incluyendo estudios de cohorte prospectivos, transversales y de randomización mendeliana. El número total de participantes en todos los estudios es de aproximadamente 1,072,267. Los estudios exploran la relación entre los niveles de GGT y el riesgo de accidente cerebrovascular, la mortalidad y otros eventos cardiovasculares, con resultados que sugieren una asociación positiva entre niveles elevados de GGT y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad. Algunos estudios también destacan la importancia de la variabilidad de GGT y su relación con el riesgo de eventos cardiovasculares. En general, los hallazgos subrayan la relevancia de GGT como un marcador potencial para el riesgo de accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares (Tabla 1).

### **3.3. Características de los estudios excluidos**

Se excluyeron 26 artículos de los 36 revisados a texto completo, las razones para excluir a dichos artículos son presentar población y diseño distinto a los criterios de selección de esta investigación. A excepción de un estudio, Tao Yao et al, que no reporta medida de asociación, por lo tanto, fue excluido también. (Anexo 2)

Estudio	Diseño	Participantes/Casos	Variables de ajuste (confusores)	Exposición	Desenlace	RR, OR, HR
<b>Ebrahim et al, 2006. Corea (30)</b>	Cohorte prospectiva	Los participantes eran funcionarios públicos coreanos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 30 y los 64 años, que se sometieron a un reconocimiento médico proporcionado por la Corporación Coreana de Seguros Médicos entre 1986 y 1990. (n=1066 (isquémico), n=2067 (hemorrágico))	Edad, sexo, índice de masa corporal, altura, glucosa sérica, hipertensión, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, salario mensual y zona de residencia.	GGT Q1 <45 Q2 46-80 Q3 >81	Stroke hemorrágico/ isquémico	RR 2.02 (95% CI 1.74 - 2.34; p<0.05 (para stroke hemorrágico) RR 1.11 (95% CI 0.99 - 1.25; p<0.05) (para stroke isquémico)
<b>Kim et al, 2023. Corea del Sur (37)</b>	Cohorte retrospectiva	Se incluyó a quienes fueron diagnosticados de cáncer (CIE-10: C00-C97) entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005 y sobrevivieron tras el diagnóstico de cáncer primario y participaron en el programa nacional bienal de cribado sanitario entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010. (n=765)	Edad, género, área residencial, tipo de seguro, IMC, glucosa sérica, colesterol total, perfil lipídico, consumo de alcohol, actividad física	GGT (Q1 ≤20 U/L hombres - ≤ 11 U/L mujeres) (Q2 21-30 U/L hombres - 12-15 U/L mujeres) (Q3 31-52 U/L hombres - 16-22U/L mujeres) (Q4 ≥54 U/L hombres - ≥ 23 U/L mujeres)	Stroke isquémico	HR 2.50 (95% CI 1.10 - 5.68; p=0.013)
<b>Lee et al, 2023. Corea del Sur (38)</b>	Randomización mendeliana	Como datos de exposición, se utilizaron las estadísticas resumidas del estudio de asociación genómica (GWAS) de UKB. (n=409)	Consumo de alcohol, fibrilación auricular e índice de masa corporal.	-	Stroke isquémico	OR 1.30 (95% CI 1.07 - 1.6; p=0.010)

<b>Bots et al. 2002. Multicéntrico (29)</b>	Casos y controles	Pacientes con ictus isquémicos y hemorrágicos mortales y no mortales entre la población de distintos países europeo. (n=150 (isquémico), n=2087 (hemorrágico))	Edad, sexo, consumo de drogas, infarto de miocardio, colesterol total e hipertensión.	GGT >28.7 IU/L	Stroke hemorrágico/ isquémico	OR 1.70 (95% CI 1.24 - 1.34; p<0.05) stroke hemorrágico OR 1.11 (95% CI 0.88 - 1.40; p<0.05) stroke isquémico (Ajustado por edad, sexo, uso de fármacos, infarto de miocardio, colesterol total e hipertensión).
<b>Soo Chung et al, 2019. Corea del Sur (36)</b>	Cohorte	Se utilizó la base de datos NHIS-HEALS para seleccionar aleatoriamente a aproximadamente el 10% de todos los participantes de la base de datos NHIS, con edades comprendidas entre los 40 y los 79 años. (n=1091)	Edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de alcohol, tabaquismo, ejercicio regular, ingresos, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y GGT media.	GGT (Q1 27.0 ± 25.6 U/L) (Q2 32.0 ± 31.1 U/L) (Q3 37.0 ± 38.6 U/L) (Q4 52.9 ± 59.3 U/L)	Stroke isquémico	HR 1.20 (95% IC 1.10 - 1.32; p<0.001, Q4)
<b>Jousilahti et al, 2000. Finlandia (28)</b>	Cohorte prospectiva	La muestra se extrajo aleatoriamente de la población de 25 a 64 años y se estratificó de modo que en cada zona se eligieran al menos 250 sujetos de cada sexo y grupo de edad de 10 años, según el protocolo internacional del proyecto MONICA (MONItoring trends and determinants in CARDiovascular disease) de la OMS. (n=345 (isquémico), 44 (hemorrágico))	Edad, sexo, tabaquismo, colesterol sérico total, presión arterial sistólica y diastólica e IMC.	GGT (Q1 10.8 U/L hombres - 7.0 U/L mujeres) (Q2 16.4 U/L hombres U/L - 9.9 U/L mujeres) (Q3 24.6 U/L hombres U/L - 13.6 U/L mujeres) (Q4 64.2 U/L hombres U/L - 33.9 U/L mujeres)	Stroke hemorrágico/ isquémico	RR 1.74 (95% IC 1.00 - 3.03) (Q4 stroke hemorrágico en hombres) - RR 1.29 (95% IC 1.04 - 1.60) (Q4 stroke isquémico en hombres). RR 0.76 (95% IC 0.32 - 1.80; p ) (Q4 stroke hemorrágico en mujeres) - RR 1.42 (95% IC 1.10 - 1.84) (Q4 stroke

<b>Shimizu et al, 2010. Japón (34)</b>	Cohorte prospectiva	Las poblaciones encuestadas incluían 7352 mujeres y 4764 hombres de 40 a 69 años que participaron en encuestas sobre riesgo cardiovascular entre 1986 y 1993. (n= 31(isquémico), 28 (hemorrágico))	Edad y comunidad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, colesterol total sérico, triglicéridos séricos, albúmina sérica, AST, ALT, presión arterial sistólica, uso de medicación antihipertensiva y diabetes mellitus.	GGT (Q1 1-15 U/L hombres - 1-8 U/L mujeres) (Q2 16-24U/L hombres - 9-11 U/L mujeres) (Q3 25-45 U/L hombres - 12-16 U/L mujeres) (Q4 ≥45 U/L hombres - >16 U/L mujeres)	Stroke hemorrágico/ isquémico	HR 0.63 (95% CI 0.1 - 3.8; p=0.3) (Q3 para stroke hemorrágico en hombres) HR 1.76 (95% CI 0.2 - 15.61; p=0.8) (Q4 para stroke isquémico en hombres). HR 0.89 (95% CI 0.44-1.82; p=0.9) (Q3 para stroke hemorrágico en mujeres) HR 2.81 (95% CI 1.47 - 5.38; p=003) (Q4 para stroke isquémico en mujeres).
<b>Strasak et al. 2008. Austria (32)</b>	Cohorte prospectiva	Entre 1985 y 2005, un total de 184 774 hombres y mujeres residentes en Vorarlberg (de 18 años de edad) se inscribieron en el VHM&PP. (n=35)	Edad, índice de masa corporal, tabaquismo, situación profesional, triglicéridos, colesterol total, tensión arterial sistólica y diastólica, y glucemia.	GGT Q1 25.1±16.2 Q2 29.5 ± 20.3 Q3 48.3±49.0	Stroke isquémico	HR 1.89 (95% CI 1.11 - 3.2; p<0.002)
<b>Wannamet hee et al. 2008. Reino Unido (33)</b>	Prospectivo	Hombres de 40-59 años sin ECV ni diabetes. (n=158)	Edad, clase social, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, evidencia preexistente de cardiopatía coronaria no diagnosticada, IMC, presión arterial sistólica, colesterol, glucosa en sangre y colesterol HDL.	GGT (Q1 ≤11 U/L) (Q2 11-14 U/L) (Q3 15-21 U/L) (Q4 ≥22 U/L)	Stroke isquémico	RR 1.56 (95% CI 1.2 - 2.04; p=0.0008)

<b>Weikert et al, 2013. Alemania. (35)</b>	Cohorte prospectiva	Los participantes fueron reclutados entre 1994 y 1998 entre la población general de Potsdam y alrededores, con edades preferentes de 35 a 65 años en las mujeres y de 40 a 65 años en los hombres. (n=158 (isquémico), 36 (hemorrágico)).	Edad, sexo, índice de masa corporal, perímetro de cintura, tabaquismo, consumo de alcohol, educación, deportes, hipertensión prevalente, diabetes prevalente.	GGT (Q1 3.3-15.4 U/L) (Q2 16.5-25.3 U/L) (Q3 26.4-42.9 U/L) (Q4 44.0-240.0 U/L)	Stroke hemorrágico/ isquémico	RR 1.47 (95% CI 0.91 - 2.39; p=0.12) (Q4 para stroke hemorrágico) RR 1.06 (95% CI 0.84 - 1.33; p=0.63) (Q4 para stroke isquémico)
--	---------------------	---	---	---	-------------------------------	---

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

### **3.4. Riesgo de sesgo de los artículos incluidos**

Fue realizado con la herramienta ROBINS-E, la cual tiene siete dominios bajo los que se analizan los estudios observacionales para determinar su riesgo de sesgo. En este caso 8 artículos se encuentran con bajo riesgo de sesgo y dos artículos con algunas preocupaciones.

<b>Estudio</b>	<b>Domain 1: Risk of Bias Due to Confounding</b>	<b>Domain 2: Risk of bias arising from measurement of the exposure</b>	<b>Domain 3: Risk of bias in selection of participants into the study (or into the analysis)</b>	<b>Domain 4: Risk of bias due to post-exposure interventions</b>	<b>Domain 5: Risk of bias due to missing data</b>	<b>Domain 6: Risk of bias arising from measurement of the outcome</b>	<b>Domain 7: Risk of Bias in Selection of the Reported Result</b>	<b>Conclusión</b>
<b>Ebrahim et al.</b>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Kim et al.</b>	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Algunas preocupaciones
<b>Lee et al.</b>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Bots et al.</b>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Soo Chung et al.</b>	Algunas preocupaciones	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Algunas preocupaciones
<b>Jousilahti et al.</b>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Shimizu et al.</b>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

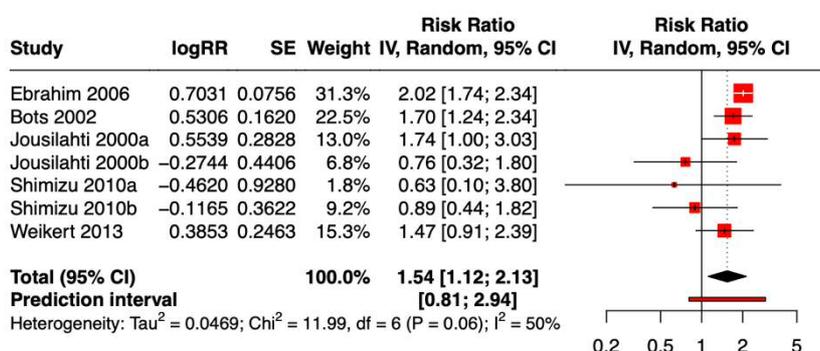
<b>Strasak et al.</b>	Bajo riesgo							
<b>Wannamethee et al.</b>	Bajo riesgo							
<b>Weikert et al.</b>	Bajo riesgo							

Tabla 3. Riesgo de sesgo (ROBINS-E).

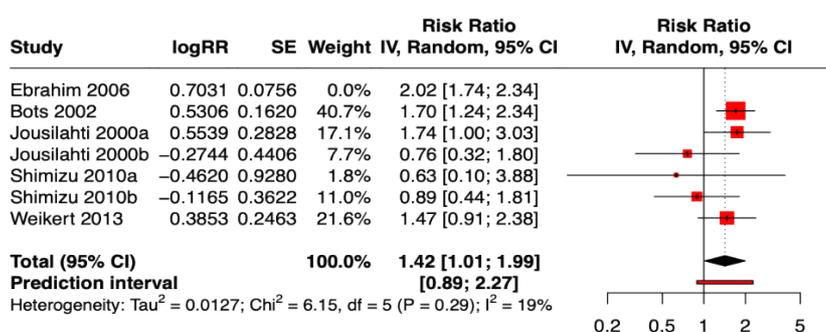
### 3.5. Síntesis de datos

#### Efecto de la GGT en el EVC hemorrágico

En pacientes adultos, se observa que los valores (cut-off) de GGT por encima de 22 U/L se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular (stroke) hemorrágico (RR 1.42, IC95% 1.01-1.99, I<sup>2</sup>=19%; Figura 2a). Como se observa en la Figura 2b, al eliminar el outlier del análisis, no hubo cambios significativos en el tamaño del efecto, pero si en el valor del porcentaje de variabilidad (50% a 19%), lo que podría explicar la alta heterogeneidad.



A



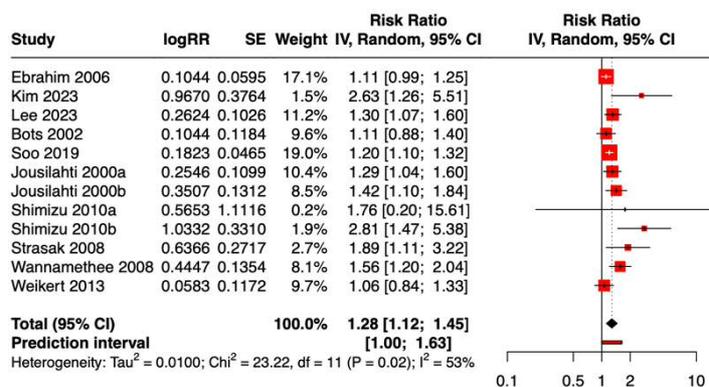
B

Gráfico 1. Efecto de la GGT en el EVC hemorrágico. A) Estudios completos; B) Análisis de sensibilidad sin outlier.

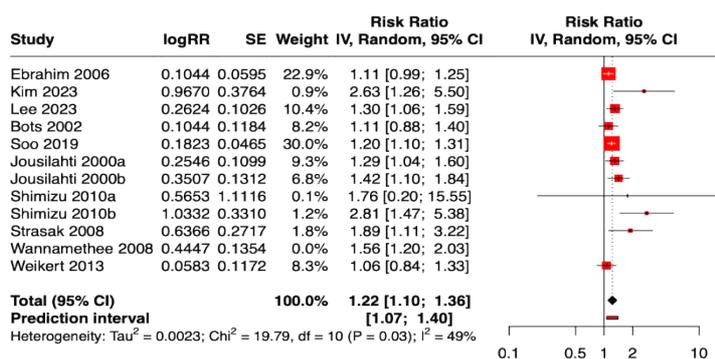
#### Efecto de la GGT en el EVC isquémico

En pacientes adultos, se observa que los valores (cut-off) de GGT por encima de 22 U/L se asocia a un riesgo de accidente cerebrovascular

(stroke) isquémico (RR 1.22, IC95% 1.10-1.36, I<sup>2</sup>=49%; Figura 3a). Como se observa en la Figura 3b, al eliminar el outlier del análisis, no hubo cambios significativos en el tamaño del efecto, pero si en el valor del porcentaje de variabilidad (53% a 49%), lo que podría explicar la alta heterogeneidad.



**A**



**B**

Gráfico 2. Efecto de la GGT en el EVC isquémico. A) Estudios completos; B) Análisis de sensibilidad sin outlier.

### Análisis de subgrupos

En el análisis de subgrupo según sexo, no hay cambios significativos en el stroke isquémico. La heterogeneidad no cambia o mejora, se mantiene con 53%.

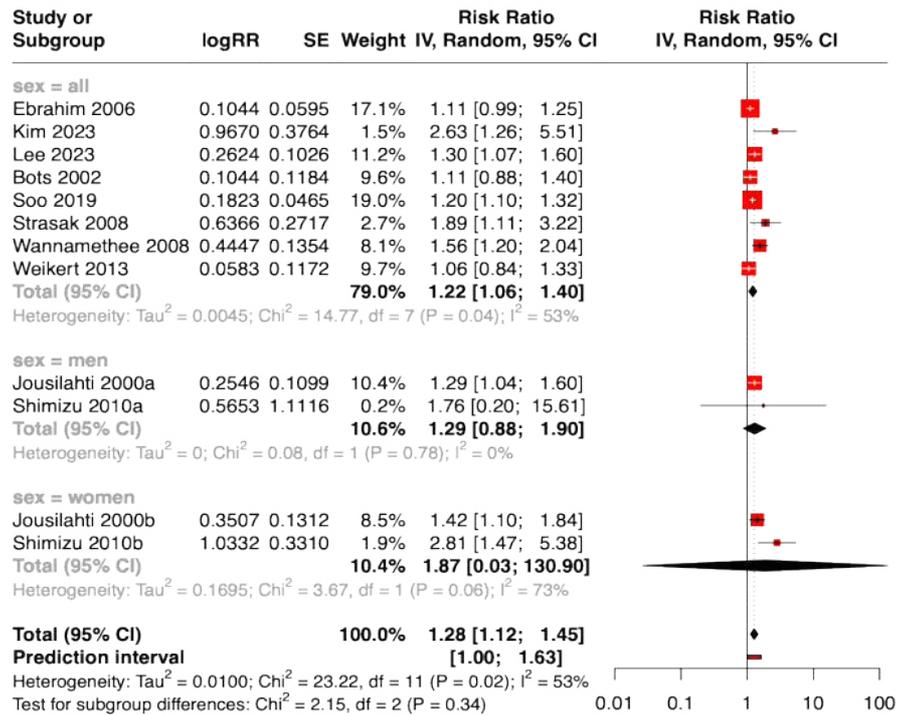


Gráfico 3. Subgrupo efecto de la GGT en el EVC isquémico

En el análisis de subgrupo según sexo, no hay cambios significativos en el stroke hemorrágico. La heterogeneidad 1%, no es significativo.

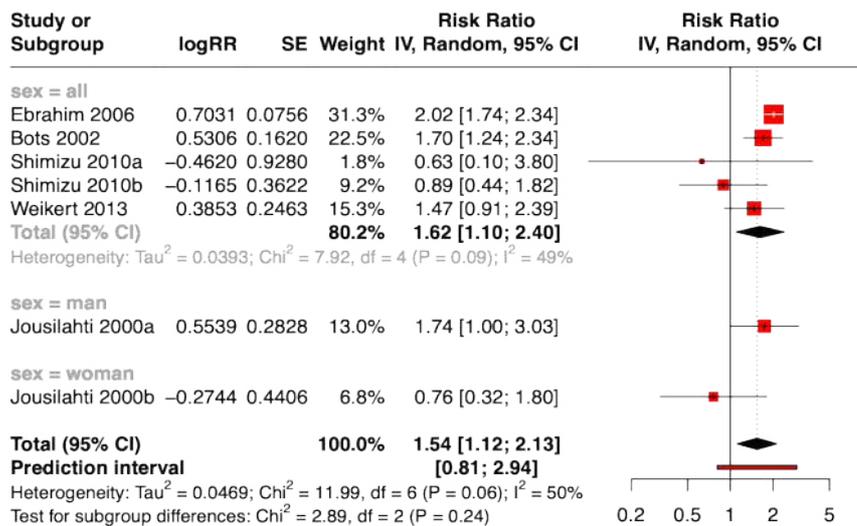


Gráfico 4. Subgrupo efecto de la GGT en el EVC hemorrágico.

## Análisis de sesgo de publicación

En nuestro análisis, la configuración del funnel plot revela una dispersión que sugiere una potencial asimetría, lo que puede indicar un sesgo de publicación o la influencia de otros factores de heterogeneidad metodológica o clínica entre los estudios. Este sesgo podría ser resultado de la tendencia a publicar estudios que muestran efectos significativos o la exclusión de estudios pequeños que no muestran efectos significativos. La presencia de estos sesgos resalta la necesidad de interpretar los resultados del metaanálisis con cautela, considerando que el efecto agregado podría estar sobreestimado o subestimado debido a la posible omisión de estudios con resultados no significativos (Figura 6 y 7).

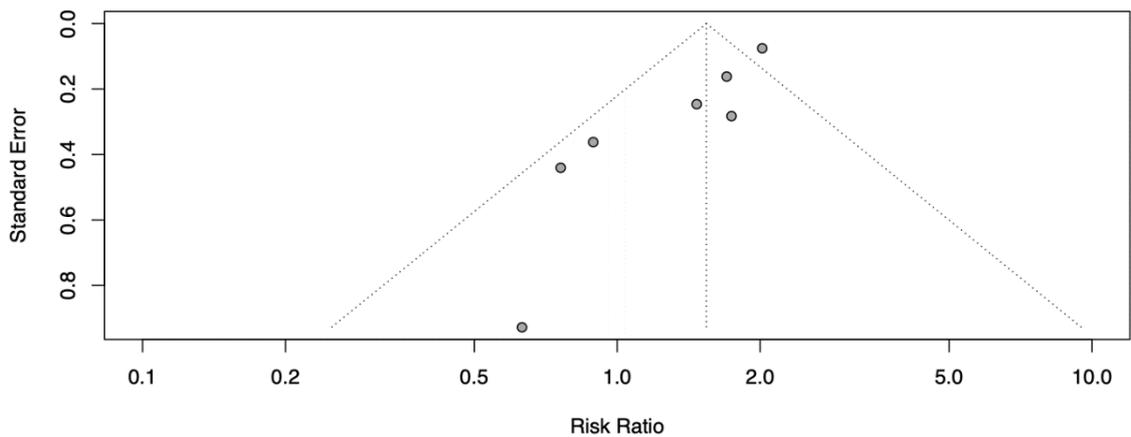


Gráfico 5. Funnel plot EVC hemorrágico

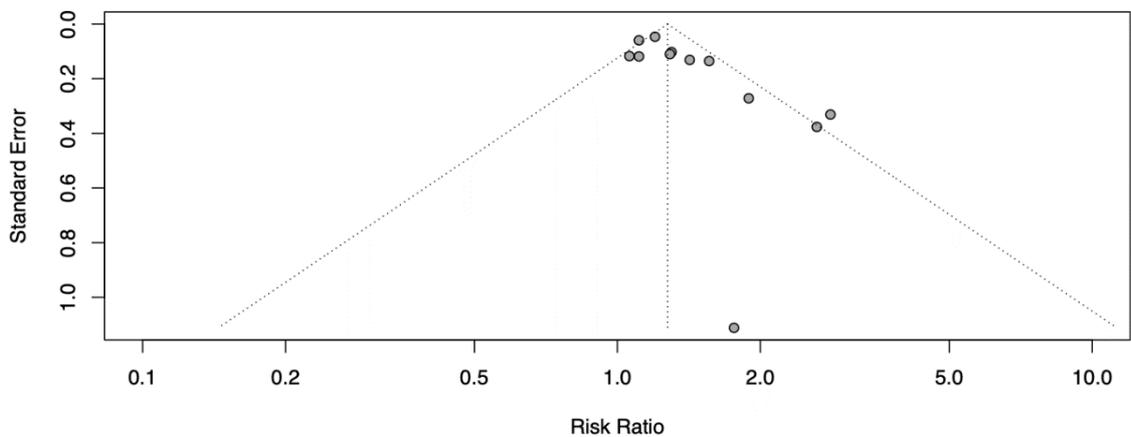


Gráfico 6. Funnel plot EVC isquémico

#### 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio identificó una asociación significativa entre los niveles de GGT elevados y un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular tanto hemorrágico como isquémico en adultos. Estos valores elevados estuvieron en función de rangos y cuartiles descritos entre los estudios (GGT Q1: 1-15 U/L hombres - 1-8 U/L mujeres, Q2: 16-24U/L hombres - 9-11 U/L mujeres, Q3: 25-45 U/L hombres - 12-16 U/L mujeres, Q4:  $\geq 45$  U/L hombres -  $>16$  U/L mujeres). Estos hallazgos están en línea con estudios previos que también sugieren que la GGT puede ser un biomarcador predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y no solo un indicador de daño hepático o consumo de alcohol, como tradicionalmente se ha considerado.

Estos resultados son consistentes con estudios previos que han sugerido una relación entre los niveles de GGT y el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, un estudio de Zhang, donde realizaron un metaanálisis para evaluar la relación entre el nivel de GGT y el riesgo de ictus. Los investigadores encontraron un total de 5707 casos y 926 497 participantes en 10 estudios prospectivos. Se reportó que un nivel elevado de GGT tiene una asociación positiva con un mayor riesgo de ictus (RR = 1.28; IC95%, 1.16-1.43). En los análisis de subgrupos, se observó de forma consistente una asociación positiva en cada subgrupo, excepto en el subgrupo de mujeres (RR = 1.45; IC95%, 0.9-2.34) y en los subgrupos de un gran número de eventos de ictus ( $\geq 500$ ) (RR = 1.25; IC del 95%, 0.85-1,.4). Finalmente, los autores concluyeron que un nivel elevado de GGT se asocia significativamente con un mayor riesgo de ictus independientemente de la ingesta de alcohol. Es posible que existan variaciones de género y etnia en la relación entre un nivel elevado de GGT y el riesgo de ictus (27).

Así mismo, el estudio de Rahmani y colaboradores (38) realizó un meta-análisis para investigar la asociación entre las enzimas hepáticas (GGT, ALT, AST, y ALP) y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (CVD). Los investigadores incluyeron 23 estudios con un total de 1,067,922 participantes que reportaron una asociación entre GGT y la mortalidad por CVD. Los resultados agrupados mostraron una asociación significativa entre niveles

elevados de GGT y el riesgo de mortalidad por CVD (HR: 1.62; IC95%, 1.47-1.78,  $p = 0.001$ , P-heterogeneidad = 0.001). Para la ALT, el análisis no mostró una asociación significativa con la mortalidad por CVD (HR: 0.87; IC95%, 0.73-1.07,  $p = 0.221$ , P-heterogeneidad = 0.028). Además, se encontró una asociación directa entre los niveles basales de ALP y la relación AST/ALT con la mortalidad por CVD (HR: 1.45; IC95%, 1.11-1.89,  $p = 0.005$ , P-heterogeneidad = 0.026, y HR: 2.20; IC95%, 1.60-3.04,  $p = 0.001$ , P-heterogeneidad = 0.540, respectivamente). No se encontró una asociación significativa entre los niveles de AST y el riesgo de mortalidad por CVD (HR: 1.20; IC95%, 0.83-1.73,  $p = 0.313$ , P-heterogeneidad = 0.024). Además, hubo una asociación no lineal significativa entre los niveles de GGT y ALP con el riesgo de mortalidad por CVD ( $p = 0.008$  y  $0.016$ , respectivamente). Los autores concluyeron que existe una relación directa entre los niveles elevados de GGT y ALP y el riesgo de mortalidad por CVD. Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que las enzimas hepáticas elevadas pueden ser biomarcadores importantes en la predicción del riesgo cardiovascular y la mortalidad asociada.

Además, otro estudio de Fraser y colaboradores (39) realizó un meta-análisis para evaluar la relación entre el nivel de GGT y eventos coronarios y de ictus. Los investigadores encontraron que un aumento de 1 U/L de GGT se asocia con un riesgo de 1.20 (IC95%, 1.02-1.40) para enfermedad coronaria (CHD); 1.54 (IC95%, 1.20-2.00) para ictus; y 1.34 (IC95%, 1.22-1.48) para CHD o ictus combinados en el análisis de estudios prospectivos. El meta-análisis incluyó 10 estudios prospectivos, y la heterogeneidad disminuyó sustancialmente cuando se excluyeron dos estudios en poblaciones asiáticas. En un subgrupo de no bebedores, los resultados fueron similares al análisis principal. Además, el análisis de ALT como predictor de eventos cardiovasculares encontró un HR de 1.18 (IC95%, 0.99-1.41) para CHD y 1.10 (IC95%, 0.89-1.36) para CHD o ictus combinados. Los autores concluyeron que la GGT está asociada con eventos vasculares independientemente de la ingesta de alcohol. Los mecanismos subyacentes a esta asociación no están claros y requieren estudios futuros.

La asociación entre GGT y ACV podría explicarse por el papel de la GGT en el estrés oxidativo y la inflamación, ambos factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (40). La GGT está involucrada en el metabolismo del glutatión, un antioxidante importante en la defensa contra el estrés oxidativo. Niveles elevados de GGT pueden reflejar un estado prooxidante y proinflamatorio, lo que podría contribuir al desarrollo y progresión de la aterosclerosis y, en última instancia, al riesgo de ACV (36).

La aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como glutamato-oxaloacetato transaminasa (GOT1), la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como glutamato-piruvato transaminasa (GPT), y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) son comúnmente conocidas por su papel en la identificación de lesiones hepáticas (41). Menos conocidas son las funciones fisiológicas de la AST y la ALT como reguladoras del metabolismo del glutamato, mediante el cual el glutamato se convierte en alfa-cetoglutarato y L-aspartato o L-alanina. En consecuencia, unos niveles más altos de AST y ALT se traducen en una disminución de los niveles de glutamato en sangre y viceversa (34).

La función fisiológica de la GGT es regular la homeostasis antioxidante mediante el reciclaje del glutatión extracelular (GSH). Desempeña un papel importante en el metabolismo del GSH y el glutamato (17, 42). La GGT se ha revelado como un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en estudios poblacionales, independientemente de la enfermedad hepática y la ingesta de alcohol. Se ha sugerido que el GSH, un conocido agente antioxidante, es un reservorio fisiológico de glutamato. Por lo tanto, a diferencia de los niveles elevados de AST y ALT, que dan lugar a niveles más bajos de glutamato en sangre, el aumento de los niveles de GGT provoca un aumento de la síntesis de glutamato (43).

Considerando la asociación entre los niveles de GGT y el riesgo de stroke, medir los niveles de GGT podría ser útil como parte de una evaluación de riesgo cardiovascular en la práctica clínica. Esto podría permitir intervenciones preventivas más tempranas en individuos con niveles

elevados de GGT que no presentan síntomas de enfermedad hepática o consumo excesivo de alcohol.

### **Limitaciones y Futuras Direcciones de Investigación:**

Entre las limitaciones de nuestro estudio está la heterogeneidad entre los estudios incluidos en cuanto a diseño y población, lo que podría influir en la generalización de los resultados. Además, los estudios incluidos no siempre ajustaron por posibles confusores como la dieta y el estilo de vida, que podrían afectar tanto los niveles de GGT como el riesgo cardiovascular.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en clarificar el papel de la GGT en la patogenia de los accidentes cerebrovasculares a través de estudios longitudinales y experimentales que exploren más a fondo los mecanismos biológicos y evalúen si la reducción de los niveles de GGT puede disminuir efectivamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

En conclusión, nuestros hallazgos respaldan la hipótesis de que niveles elevados de GGT están asociados con un mayor riesgo de ACV, tanto isquémico como hemorrágico. Estos resultados subrayan la importancia de considerar la medición de GGT como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular en la población adulta. Futuras investigaciones deberían centrarse en elucidar los mecanismos subyacentes a esta asociación y explorar el potencial de la GGT como biomarcador para la prevención y manejo del ACV.

## 5. CONCLUSIONES

- Asociación significativa entre GGT elevada y riesgo de ACV: El estudio identificó una asociación significativa entre los niveles elevados de gamma-glutamil transferasa (GGT) y un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) tanto hemorrágico como isquémico en adultos. Estos resultados sugieren que la GGT podría ser un biomarcador predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Consistencia con estudios previos: Los hallazgos del estudio son consistentes con investigaciones previas que también han encontrado una relación entre niveles elevados de GGT y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo ACV y mortalidad cardiovascular.
- GGT como biomarcador potencial: La GGT ha sido tradicionalmente considerada un indicador de daño hepático y consumo de alcohol, pero los resultados del estudio destacan su potencial como biomarcador para el riesgo cardiovascular y de ACV.
- Variabilidad entre estudios: La heterogeneidad entre los estudios incluidos en cuanto a diseño y población sugiere la necesidad de considerar estas variaciones al interpretar los resultados. Además, no todos los estudios ajustaron por posibles factores de confusión como dieta y estilo de vida, lo que podría influir en los resultados.
- Mecanismos subyacentes: La asociación entre niveles elevados de GGT y riesgo de ACV podría explicarse por el papel de la GGT en el estrés oxidativo y la inflamación, ambos factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

## 6. RECOMENDACIONES

- Evaluación de GGT en la práctica clínica: Dado el potencial de la GGT como biomarcador de riesgo cardiovascular, se recomienda considerar la medición de GGT como parte de la evaluación de riesgo cardiovascular en la práctica clínica.
- Investigaciones futuras: Se necesitan estudios longitudinales y experimentales adicionales para aclarar el papel de la GGT en la patogenia de los accidentes cerebrovasculares y explorar si la reducción de los niveles de GGT puede disminuir efectivamente el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.
- Ajuste por factores de confusión: Futuras investigaciones deberían ajustar adecuadamente por factores de confusión como la dieta y el estilo de vida para obtener una comprensión más clara de la relación entre GGT y el riesgo de ACV.
- Mecanismos biológicos: Es crucial explorar más a fondo los mecanismos biológicos que subyacen a la asociación entre GGT y el riesgo de ACV, incluyendo el papel del estrés oxidativo y la inflamación.
- Uso clínico de GGT: Los clínicos deben estar al tanto del potencial de la GGT como indicador de riesgo cardiovascular y considerar su inclusión en las evaluaciones de riesgo para implementar intervenciones preventivas tempranas en individuos con niveles elevados de GGT.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Islam T, García-Marín LM, Rentería ME, Cuellar-Partida G, Khan A, Moni MA. Identification of the putative causal risk factors and biomarkers of stroke using large-scale genome-wide studies. 2023.
2. Wischmann J, Kremer P, Hinske L, Tomasi R, Becker-Pennrich AS, Kellert L. The RAPID-score: Risk Assessment and Prediction of Delirium in acute stroke patients based on very early clinical parameters. *Frontiers in Neurology*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1306520.
3. Wang L, Zhang B, Yang X, Guo S, Waterhouse GIN, Song G, et al. Targeted alleviation of ischemic stroke reperfusion via atorvastatin-ferritin Gd-layered double hydroxide. *Bioact Mater*. 2023;20:126-36. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.05.012.
4. Masaki C. WEBB FELLOW: Post-Stroke Depression: What We Learnt from Clinical Trials on SSRIs in Motor Recovery. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. 2022;63:S219. doi:10.1016/j.jaclp.2022.10.220.
5. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/s0140-6736(20)30752-2.
6. Yao T, Li J, Long Q, Li G, Ding Y, Cui Q, et al. Association between Serum Gamma-glutamyl transferase and Intracranial Arterial Calcification in Acute Ischemic Stroke Subjects. *Sci Rep*. 2019;9(1):19998. doi:10.1038/s41598-019-56569-7.
7. Yilmaz P, Alferink LJM, Cremers LGM, Murad SD, Niessen WJ, Ikram MA, et al. Subclinical liver traits are associated with structural and hemodynamic brain imaging markers. *Liver Int*. 2023;43(6):1256-68. doi:10.1111/liv.15549.
8. Emdin M, Passino C, Donato L, Paolicchi A, Pompella A. Serum gamma-glutamyltransferase as a risk factor of ischemic stroke might be independent

- of alcohol consumption. *Stroke*. 2002;33(4):1163-4. doi:10.1161/01.str.0000012344.35312.13.
9. Alhosain D, Kouba L. Concurrent cerebral arterial and venous sinus thrombosis revealing celiac disease-a case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12876-020-01483-w.
  10. Abete I, Zulet MA, Goyenechea E, Blazquez V, de Arce Borda AM, Lopez de Munain A, et al. Association of lifestyle, inflammatory factors, and dietary patterns with the risk of suffering a stroke: A case-control study. *Nutritional Neuroscience*. 2018;21(1):70-8. doi:10.1080/1028415X.2016.1226473.
  11. Akimov GA, Zinchenko VA, Sytinskiĭ IA. [Clinical picture and changes in the activity of several cerebrospinal fluid enzymes in stroke]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1986;86(9):1330-2.
  12. Bu ZQ, Yu HY, Wang J, He X, Cui YR, Feng JC, et al. Emerging Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Ischemic Stroke: A New Therapeutic Target? *ASN Neuro*. 2021;13. doi:10.1177/17590914211037505.
  13. Balta N, Gatina R, Ioan M, Burtea C, Moisin C, Teleianu C, et al. Activity of glutathione-s-transferase, gammaglutamiltransferase and catalase in the erythrocytic membrane in arterial hypertension. *Rom J Physiol*. 1999;36(3-4):237-51.
  14. Zinchenko VA, Batunir LS, Somova TV, Sytinskiĭ IA. [Gamma-glutamyl transpeptidase activity of the cerebrospinal fluid of stroke patients]. *Lab Delo*. 1983(6):51-2.
  15. Zinchenko VA, Batunir LS, Somova TV, Sytinskiĭ IA. Gamma-glutamyl transpeptidase activity of the cerebrospinal fluid of stroke patients. *Laboratornoe delo*. 1983(6):51-2.
  16. Rezi E, Strugariu M. Is there any correlation between the liver fibrosis and the cardiovascular risk at the diabetic patients with metabolic syndrome? *Journal of Diabetes*. 2009;1:A152. doi:10.1111/j.1753-0407.2009.00020.x.

17. Akinci E, Doğan NÖ, Gümüş H, Akilli NB. Can we use serum gamma-glutamyl transferase levels to predict early mortality in stroke? *Pak J Med Sci.* 2014;30(3). doi:10.12669/pjms.303.4456.
18. Alexander KS, Zakai NA, Lidofsky SD, Callas PW, Judd SE, Tracy RP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194153. doi:10.1371/journal.pone.0194153.
19. Baek HS, Kim B, Lee SH, Lim DJ, Kwon HS, Chang SA, et al. Long-Term Cumulative Exposure to High  $\gamma$ -Glutamyl Transferase Levels and the Risk of Cardiovascular Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2023;38(6):770-81. doi:10.3803/EnM.2023.1726.
20. Singh LK, Pradhan S, Dash L, Pradhan J, Raul U, Meher RK. Serum gamma-glutamyl transferase level in acute stroke. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2019;7(8):2950-5. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20193375.
21. Li S, Wang A, Tian X, Zuo Y, Meng X, Zhang Y. Elevated gamma-glutamyl transferase levels are associated with stroke recurrence after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(10):1637-47. doi:10.1111/cns.13909.
22. Yang W, Kang DW, Lee SH. Effects of Gamma-Glutamyl Transferase on Stroke Occurrence Mediated by Atrial Fibrillation. *J Clin Neurol.* 2020;16(1):60-5. doi:10.3988/jcn.2020.16.1.60.
23. Lee SM, Ha E, Ryoo JH. Serum Gamma-Glutamyltransferase Levels Predict the Development of Cerebral Infarction in the Korean Population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:2749-56. doi:10.2147/ndt.S326450.
24. Tu WJ, Liu Q, Cao JL, Zhao SJ, Zeng XW, Deng AJ.  $\gamma$ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(10):2888-91. doi:10.1161/strokeaha.117.017776.

25. Kalirawna TR, Rohilla J, Bairwa SS, Gothwal SK, Tak P, Jain R. Increased concentration of serum gamma-glutamyl transferase in ischemic stroke patients. *Brain Circ.* 2021;7(2):71-6. doi:10.4103/bc.bc\_47\_20.
26. Villanueva-Domínguez J, Huerta-Ramírez S, Huerta-Vargas D, Lozada-Pérez CA. Relation between serum elevation of gamma-glutamyl transpeptidase and increased risk of ischemic stroke in Mexican population. *Med Interna Mex.* 2019;35(3):337-43. doi:10.24245/mim.v35i3.2282.
27. Zhang XW, Li M, Hou WS, Li K, Zhou JR, Tang ZY. Association between Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(12):2816-23. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.015.
28. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke.* 2000;31(8):1851-5. doi:10.1161/01.str.31.8.1851.
29. Bots ML, Salonen JT, Elwood PC, Nikitin Y, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: the EUROSTROKE project. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56 Suppl 1(Suppl 1):i25-9. doi:10.1136/jech.56.suppl\_1.i25.
30. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *Bmj.* 2006;333(7557):22. doi:10.1136/bmj.38855.610324.80.
31. Strasak AM, Kelleher CC, Klenk J, Brant LJ, Ruttman E, Rapp K, et al. Longitudinal change in serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: A prospective population-based study in 76 113 Austrian adults. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(10):1857-65. doi:10.1161/ATVBAHA.108.170597.
32. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis.* 2008;201(1):168-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.019.

33. Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, et al. gamma-Glutamyltransferase and incident stroke among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2010;41(2):385-8. doi:10.1161/strokeaha.109.569061.
34. Weikert C, Drogan D, di Giuseppe R, Fritsche A, Buijsse B, Nöthlings U, et al. Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):508-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.026.
35. Chung HS, Lee JS, Kim JA, Roh E, Lee YB, Hong SH, et al.  $\gamma$ -Glutamyltransferase Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060832.
36. Kim K, Jung H, Di Giovanna E, Jun TJ, Kim YH. Increased risk of ischemic stroke associated with elevated gamma-glutamyl transferase level in adult cancer survivors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):16837. doi:10.1038/s41598-023-43839-8.
37. Lee Y, Seo JH. Potential Causal Association between Elevated Gamma-Glutamyl Transferase Level and Stroke: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Biomolecules*. 2023;13(11). doi:10.3390/biom13111592.
38. Rahmani J, Miri A, Namjoo I, Zamaninour N, Maljaei MB, Zhou K, et al. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(5):555-62. doi:10.1097/meg.0000000000001353.
39. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(12):2729-35. doi:10.1161/atvbaha.107.152298.

40. Singh D, Agarwal S, Mittal P, Sharma SB. GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE: AN ANALYTICAL STUDY. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2023;16(9):62-4. doi:10.22159/ajpcr.2023v16i9.48466.
41. Yang W, Kim CK, Kim DY, Jeong HG, Lee SH. Gamma-glutamyl transferase predicts future stroke: A Korean nationwide study. *Ann Neurol*. 2018;83(2):375-86. doi:10.1002/ana.25158.
42. Akimov GA, Zinchenko VA, Sytinskiĭ IA, Palaguta VD. [Activity of gamma-glutamyltransferase in the cerebrospinal fluid in hemorrhagic and ischemic strokes]. *Sov Med*. 1985(1):3-5.
43. Saha S, Singha A, Mitra A. Study on serum gamma glutamyl transferase (Ggt) level as a risk factor in acute stroke presenting in a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc*. 2021;119(2):19-21.
44. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies [published correction appears in *Am J Epidemiol* 1990 Jun;131(6):1102]. *Am J Epidemiol*. 1982;116(3):547-553. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113439
45. Olkin, I., Dahabreh, I., & Trikalinos, T., 2012. GOSH – a graphical display of study heterogeneity. *Research Synthesis Methods*, 3. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1053>.

## ANEXOS

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda

BASE	BÚSQ	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESUL
Pubmed	#1	(Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke, Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute")	<b>8127</b>
	#2	("Gamma glutamyl transpeptidase" OR "gamma Glutamyltransferase" OR "GGTP" OR "gammaglutamyltransferase" OR "Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, Glutamyl" OR "gamma-Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, gamma-Glutamyl" OR "gamma Glutamyl Transpeptidase")	<b>3403</b>
	#3	#1 AND #2	<b>153</b>
SCOPUS	#1	TITLE-ABS-KEY(Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke, Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute")	<b>4427</b>
	#2	TITLE-ABS-KEY ("Gamma glutamyl transpeptidase" OR "gamma Glutamyltransferase" OR "GGTP" OR "gammaglutamyltransferase" OR "Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, Glutamyl" OR "gamma-Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, gamma-Glutamyl" OR "gamma Glutamyl Transpeptidase")	<b>995</b>
	#3	#1 AND #2	<b>611</b>

Web Of Science	#1	(Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke, Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute")	<b>2328</b>
	#2	("Gamma glutamyl transpeptidase" OR "gamma Glutamyltransferase" OR "GGTP" OR "gammaglutamxtransferase" OR "Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, Glutamyl" OR "gamma-Glutamyl Transpeptidase" OR "Transpeptidase, gamma-Glutamyl" OR "gamma Glutamyl Transpeptidase")	<b>782</b>
	#3	#1 AND #2	<b>63</b>
EMBASE	#1	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	<b>452752</b>
	#2	'gamma glutamyltransferase'	<b>67958</b>
	#3	#1 AND #2	<b>464</b>

## Anexo 2. Información de los artículos excluidos

Autor, año	Estudio	Motivo de exclusión
Raha Pazoki, 2021	Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes	Excluido por presentar otra población.
Siqi Li, 2022	Elevated gamma-glutamyl transferase levels are associated with stroke recurrence after acute ischemic stroke or transient ischemic attack	Excluido por presentar otro diseño.
Liao X, 2022	Gamma-glutamyl transferase levels are associated with the occurrence of post-stroke cognitive impairment: a multicenter cohort study	Excluido por presentar otra población.
Yoon Chang, 2023	Association of gamma-glutamyl transferase variability with risk of venous thrombosis	Excluido por presentar otro diseño.
Zhang, 2015	Association between Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies	Excluido por presentar otro diseño.
SW Yi, 2017	Gamma-glutamyltransferase and cardiovascular mortality in Korean adults: A cohort study	Excluido por presentar otra población.
Wieberdink, 2011	Serum liver enzyme levels and the risk of stroke in the general population: The rotterdam study	Excluido por presentar otra población.
Vidal, 2021	Relationship between advanced liver fibrosis using transient elastography and diabetic complications: Data in 820 patients from the angiosafe type 2 diabetic cohort	Excluido por presentar otra población.
Tu, 2017	$\gamma$ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke	Excluido por presentar otra población.
Sung, 2016	Increased gamma-glutamyltransferase predicts all-cause mortality independently of coronary atherosclerosis	Excluido por presentar otra población.
Strasak, 2008	Longitudinal change in serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: A prospective population-based study in 76 113 Austrian adults	Excluido por presentar otra población.

Ruban, 2020	Liver Enzymes and Risk of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study	Excluido por presentar otro diseño.
Dutta, 2023	Study of association between serum gamma glutamyl transferase and acute ischemic non-embolic stroke	Excluido por presentar otra población.
Deev, 2017	Prediction of all-cause and cardiovascular disease mortality using the counting scale of selected diseases and risk factors among Muscovites of advanced ages	Excluido por presentar otro diseño.
Arafa, 2023	Liver enzymes and the risk of stroke among the general Japanese population: a prospective cohort study	Excluido por presentar otra población.
Yang, 2018	Gamma-glutamyl transferase predicts future stroke: A Korean nationwide study	Excluido por presentar otra población.
Tan, 2017	Liver Function Indicators Performed Better to Eliminate Cardioembolic Stroke than to Identify It from Stroke Subtypes	Excluido por presentar otra población.
Saha, 2021	Study on serum gamma glutamyl transferase (Ggt) level as a risk factor in acute stroke presenting in a tertiary care hospital	Excluido por presentar otra población.
Prazdnova, 2016	The distribution of alleles and genotypes for genes involved in the regulation of glutathione metabolism among Russians from the central Russia	Excluido por presentar otra población.
Manolescu, 2010	The dynamic of some plasma oxidative stress markers in stroke patients undergoing rehabilitation	Excluido por presentar otra población.
Lu, 2022	Liver Biomarkers and Brain Health: The Atherosclerosis Risk in Communities (aric) Study	Excluido por presentar otra población.
Keskin, 2014	On-going clinical trials the predictive value of ggt on etiology and disability in stroke patients who do not drink alcohol	Excluido por presentar otra población.
Jeong, 2020	The association between nonalcoholic fatty liver disease and stroke: the korean genome and epidemiology study (koges)	Excluido por presentar otra población.
Goya, 2012	$\gamma$ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men	Excluido por presentar otro diseño.

Fraser, 2007	Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis	Excluido por presentar otro diseño.
Yao, 2019	Association between Serum Gamma-glutamyl transferase and Intracranial Arterial Calcification in Acute Ischemic Stroke Subjects	Excluido por no reportar medida de asociación.