



BUAP

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado**

Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Título de la tesis

**“Utilidad Predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño
cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral
isquémica. Casos y controles.”**

Para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

Presenta

Luis Humberto Torres Pérez

Asesor Experto: Dra. María del Rocío Márquez Estudillo.

Asesor Metodológico: MD. PhD. José Luis Gálvez Romero.

Número de registro: 495.2023



Puebla de Zaragoza a 27 de agosto de 2024

Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecer a mi familia, por quienes he llegado hasta este punto con su apoyo, amor y comprensión. A mi padre Humberto quien me ha dado lecciones de resiliencia y persistencia, aún en los momentos más difíciles. A mi madre Lupita, quien, con su amor y entrega, me enseñó que, para ser un buen profesionalista, debo ser una buena persona. A mi hermana Anny quien siempre me alienta a mantener buena actitud a los nuevos retos y a no desistir de mis sueños. A mi hermana Xime, quien siempre está para darme un consejo, animarme en momentos difíciles y con quien aprendí a no darme por vencido. A la familia González Vásquez, quien me enseñó que el compromiso es algo fundamental en cada proyecto sin importar lo difícil que sea. A mi tía Ruth, mi tío Juan y resto de familia que han estado para apoyarme en diferentes momentos y sus palabras de aliento. A mis amistades, que han estado ahí para darme palabras de aliento y motivarme a seguir adelante, a creer en mí y dejar siempre lo mejor en la atención de cada paciente.



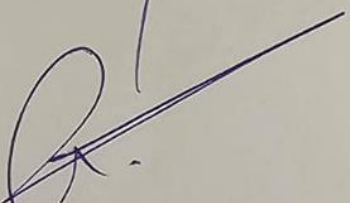
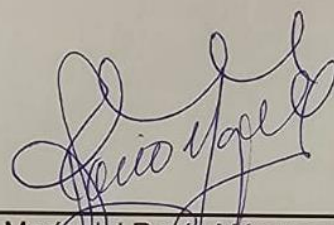

Agradezco en segundo lugar a todas las personas involucradas en mi aprendizaje en estos años de residencia, incluyendo en mi primer lugar a mis profesores titulares: Dr. Real, a quien me dio la oportunidad de pertenecer a esta sede, quien me exigió a siempre dar lo mejor de mí, a superarme y a ser resiliente ante cualquier situación; Dr. López, Dr. Pérez y Dr. Flores Encarnación, quienes nos incentivan a crecer, mostrar compromiso y dedicación. A mis “CoRs”, a quienes siempre les estaré agradecido por permitirme ser parte de este camino y de esta familia, me impulsaron a buscar la mejor versión de mí y a nunca rendirme. A mis residentes de mayor jerarquía, quienes me motivaron a no dejar de prepararme y ser responsable, a tomar decisiones con

evidencia, argumentar y siempre, cuestionar todo; en especial quiero mencionar a Diego, Jahzeel, Miguel, Alan, Raquel, Ignacio y Antonio. Agradecer a todas las generaciones de médicos internos rotatorios de pregrado que estuvieron en este proceso de formación. Otro agradecimiento al Dr. Martínez Villanueva, quien además de ser un mentor, junto con mi asesora de tesis, la Dra. María del Rocío Márquez Estudillo, y el Dr. José Luis Gálvez Romero fueron de gran apoyo para el presente trabajo.

Finalmente, quiero dedicar este trabajo a las personas que, desde la infancia, me han inspirado hasta el día de hoy, y, aunque ya no están conmigo, siempre las llevaré en mis recuerdos con mucho cariño y admiración, para ustedes: Lidia Rodríguez Mendoza y María de los Ángeles Martínez, mis abuelas.

Autorización

Autorización

 _____ Dr. Carlos Efrén Ruíz Cancino Director Médico	 _____ Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar Coordinación de enseñanza e investigación
 _____ M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero Jefatura de Investigación	 _____ Dra. María del Rocío Márquez Estudillo Asesor Experto
	 _____ Dr. Luis Humberto Torres Pérez Tesista

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES	4
Planteamiento del Problema.....	12
Objetivos	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos	14
Material y Métodos	15
Población de estudio.....	15
Definición del grupo control.....	15
Definición del grupo a intervenir.....	15
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Tipo de muestreo.....	16
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra	17
Descripción operacional de las variables.	17
Técnicas y procedimientos empleados	19
Procesamiento y análisis estadístico.....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	28
Conclusiones específicas.....	28
Conclusión general.....	28
Recomendaciones.....	29
Propuesta de mejora (algoritmo).....	30
Bibliografía.....	31
Anexos.....	35

RESUMEN

Antecedentes. La enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico actualmente representa una de las principales afectaciones de gran impacto en la morbi-mortalidad en el país. Teniendo en cuenta la alta incidencia y prevalencia de secuelas por esta enfermedad, nos parece oportuno contar con una herramienta que nos permita determinar la utilidad predictora de un marcador que actualmente se tiene con gran accesibilidad y de bajo costo.

Objetivo. Determinar la utilidad de la concentración sérica de gamma glutamiltranspetidasa (GGT) como predictor de daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico.

Material y métodos. Mediante la obtención de variables se plantea la obtención de herramienta de precisión diagnóstica a partir de puntos de corte de GGT capaces de predecir daño cardiovascular en la enfermedad vascular cerebral isquémica.

Resultados. Se estudió un total de 63 pacientes entre grupo control, EVC y enfermedad coronaria, de los cuales 52.4% fueron hombres y 47.6 mujeres; la edad en años fue de 66.11 ± 13.7 . Se obtuvo un total de EKG con alteraciones en 58.7%. El punto de GGT para predecir daño cardiovascular fue de 73.28 ± 107.9 mg/dL, con un área bajo la curva de 0.5 (IC_{95%} 0.3 a 0.6, $p=0.8$).

Conclusión. La concentración sérica de la gammaglutamil transpeptidasa no es útil para predecir enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, en el 2022, conforme a los datos obtenidos en la Organización Mundial de Enfermedad vascular cerebral, la incidencia reportada de caso en pacientes menores de 70 años y mayores de 50 años, 4,427,351 casos de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, donde por cada 100,000 habitantes aproximadamente 60.87 pacientes cursarán con esta entidad, y en cada año, aproximadamente más del 58% del total de los casos se dará en esta población. (Feigin et al., 2022)

En México, pese a los pocos estudios, se sabe que representa la afectación más frecuente de enfermedad vascular cerebral, ocasionando más del 50% de casos. “La incidencia estimada de acuerdo con el estudio BASID (Brain Attack Surveillance in Durango) es de 230 casos por cada 100,000 habitantes, afectando principalmente a individuos ancianos con media de edad de 64 años.” (Choreño-Parra et al., 2019)

Dentro de las principales causas que actualmente tenemos para describir la fisiopatología se debe tener en cuenta los siguientes: 1) disminución del flujo sanguíneo cerebral por alteración sistémica; 2) trombosis en arteria que irriga una región del cerebro; 3) émbolos en alguna arteria.

Otro aspecto que debemos tener en cuenta es que se han realizado estudios que mencionan la correlación tanto de la GGT como otros biomarcadores como indicadores pronósticos en patología cardiovascular.

Otro estudio coreano, publicado en 2018, postuló que, pese a su uso alterno como biomarcador de daño hepático por consumo de alcohol, sin embargo, tomó en cuenta estudios donde se le dio mayor impacto a su rol dentro de las patologías vasculares, centrándose en EVC. En el mismo, pese a incluir una buena muestra, se documentó como riesgo relativo 1.45, con índice de confianza de 95%, tanto para EVC isquémico como hemorrágico, en ambos casos, se elevó de manera significativa la GGT. (Yang et al., 2018)

Un estudio chino, publicó en 2022, donde la hipótesis partió de examinar la asociación entre los niveles de GGT y el riesgo de recurrencia de EVC después del seguimiento dentro de los 3 meses y 1 año tras EVC agudo o AIT, donde dentro de los resultados, se obtuvo que niveles altos de GGT se correlacionan en ambos grupos con mayor riesgo de recurrencia.

Partiendo de lo anterior, en un estudio realizado de 2016 a 2017 en Ciudad de México, se planteó como hipótesis lo siguiente: “Las concentraciones elevadas de GGT se han asociado con el riesgo de enfermedad coronaria isquémica, diabetes mellitus tipo 2 y evento vascular cerebral”; obteniendo en su estudio realizado en 74 pacientes que los pacientes con EVC tuvieron elevación mayor a los casos controles. (Li et al., 2022)

Sin embargo, al menos en los estudios, se debe destacar que han sido realizados en poblaciones asiáticas, por lo que al menos, en un país con alto consumo de alcohol, que puede llevar de por medio, un riesgo de sesgo.

Teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, el propósito de este proyecto es considerar dentro la población mexicana, la correlación de los niveles de GGT como factor predictor de daño cardiovascular en EVC isquémico.

ANTECEDENTES

Antecedentes generales

La enfermedad vascular cerebral isquémica se define como aquel cese del flujo sanguíneo cerebral, que, por diversos mecanismos, se produce la obstrucción de los vasos cerebrales de forma parcial o total. De igual forma, conforme al mecanismo de afección se pueden distinguir dos tipos de isquemia, una focal y otra global. “En el espectro clínico de esta enfermedad se incluyen el evento vascular cerebral isquémico y el ataque isquémico transitorio, que clásicamente eran diferenciados conforme a la duración del cuadro clínico, no obstante, actualmente se usan los hallazgos radiológicos para clasificarlos. De esta manera, se entiende como evento vascular cerebral isquémico al deterioro neurológico súbito y focal con evidencia de un infarto en los estudios de imagen, mientras que el ataque isquémico transitorio se caracteriza por un déficit transitorio seguido de recuperación rápida de las funciones neurológicas (generalmente en menos de una hora) sin evidencia de cambios permanentes asociados con infarto en las imágenes cerebrales.” (Choreño-Parra et al., 2019) “Existen tres mecanismos de isquemia cerebral: a) disminución difusa del flujo sanguíneo cerebral por un proceso sistémico; b) trombosis de una arteria que alimenta una región del cerebro; c) oclusión embólica...” (Choreño-Parra et al., 2019). Las últimas dos son las causas más frecuentes de isquemia cerebral y pueden ocurrir de forma simultánea.

“Una disminución importante del flujo sanguíneo debido a la obstrucción de un vaso que irriga al cerebro y como consecuencia primaria se disminuye el aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para llevar a cabo y mantener el metabolismo neuronal.” (Salas et al., 2020) Lo anterior condiciona una secuencia de fenómenos “que inician con el fallo energético, debido a la afectación de los procesos de fosforilación oxidativa y el déficit en la producción de trifosfato de adenosina (ATP).” (Salas et al., 2020) Lo anterior condiciona alteración en los gradientes iónicos transmembranas por alteración en las bomba sodio-potasio-ATPasa que finalmente condiciona despolarizaciones anóxicas.

Las despolarizaciones anóxicas, “hacen que la neurona sufra acúmulo de sustancias como neurotransmisores, que pueden llevar al incremento tóxico de calcio, agua, hidrogeniones, radicales libres, entre otros, y como consecuencia se genera una respuesta inflamatoria, desregulación de múltiples vías de señalización” (Salas et al., 2020), daño y finalmente apoptosis. Cabe destacar que “se produce una zona de infarto conocida como “core” y en esta la gravedad de la isquemia es máxima y la depleción energética es casi total.” (Salas et al., 2020) Por otro lado, está la “zona de penumbra, en donde existe un flujo residual y un déficit energético que es menor, hay pérdida de las diversas funciones celulares dando lugar a una serie de alteraciones bioquímicas con efectos nocivos. Todo ello desencadena y constituye la denominada “cascada isquémica”.” (Salas et al., 2020)

La disminución del ATP en el “core” continúa consumiendo ATP peses a una síntesis reducida, disminución de su concentración y desarrollar pérdida de la homeostasis en las neuronas. El déficit de oxígeno produce una desviación del metabolismo de la glucosa por vía anaeróbica, ocasionando aumento del ácido láctico y de la acidosis.

Por otro lado, la despolarización anóxica “se transmite en el área de la penumbra un sector algo inestable, donde se produce una disminución del flujo sanguíneo de hasta 20ml/100g/min y, además, se encuentra relativamente preservado el metabolismo y la integridad de la membrana celular.” (Salas et al., 2020) Esta despolarización “induce la liberación desde las terminaciones presinápticas de aminoácidos excitadores como ácido glutámico o glutamato, encargado de abrir canales de calcio dependientes de receptores glutamatérgicos como el acidoamino-2-hidroxi-5-metil-4-Isoxacol (AMPA) y el N-metil-D-Aspartato (NMDA) en la neurona postsináptica y posteriormente activar receptores metabotropos (diacilglicerol, inositoltrifofato, fosfocratina) que ayudan a la liberación de calcio de depósitos intracelulares, produciendo un aumento en la concentración de este mismo.” (Salas et al., 2020)

La liberación no regulada y dañina del glutamato, al activar los receptores NMDA, provoca un aumento en la conductibilidad al sodio, agravando aún más el daño cerebral secundario al edema citotóxico como resultado del efecto osmótico del sodio. (Salas et al., 2020)

El incremento procedente del foco isquémico facilita a que se produzca el proceso de despolarización peri-infarto, que es similar a la despolarización anóxica, pero, este puede ser reversible de forma espontánea. Sin embargo, se ha visto que este evento puede contribuir con el crecimiento de la zona isquémica y la muerte celular. (Salas et al., 2020)

En el caso del glutamato, es un aminoácido no esencial y principal neurotransmisor excitatorio que no atraviesa la barrera hematoencefálica y que se sintetiza en la mitocondria de la neurona a partir de la glucosa y otros precursores. Una vez sintetizado se libera hacia el citoplasma en donde se acumula en vesículas sinápticas por un proceso que es dependiente de magnesio y ATP. Además, la propagación del impulso

nervioso hacia la terminal anóxica promueve mayor liberación de glutamato por exocitosis en la sinapsis, por un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de calcio e interactuar con sus receptores específicos. Una hipótesis con respecto a los astrocitos es que pueden liberar glutamato y modular la toxicidad neuronal, transmisión sináptica y la plasticidad cerebral. El glutamato interactúa con los receptores metabotrópicos encargados de promover la activación de segundos mensajeros vía proteínas G y los receptores ionotrópicos, acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de iones de calcio, sodio y la salida de potasio. Los receptores ionotrópicos se dividen conforme a su afinidad con agonistas específicos en NMDA, AMPA y ácido kaínico. Una característica de estos receptores es su alta permeabilidad al calcio, facilidad al bloqueo por parte del magnesio extracelular y sensibilidad al voltaje. Una vez producida la despolarización de la membrana se reduce la afinidad al sitio de unión por el magnesio y se elimina el bloqueo. Se menciona que el NMDA es el más potente en lograr aumentar la afluencia de calcio y también para inducir neurotoxicidad. Cuando se produce un aumento en la concentración intracelular de sodio, se origina una despolarización neuronal responsable de una rápida elevación de calcio citosólico. Este fenómeno promueve la liberación de glutamato con entrada masiva de calcio, sodio y agua en la neurona post-sináptica. (Salas et al., 2020)

Los cambios ocasionan edema tisular y aumento del volumen celular, ocasionando lisis celular osmótica o muerte por necrosis temprana en el foco isquémico.

El glutamato se acumula en el espacio sináptico al no ser reciclado e induce a otros procesos con aumento en el flujo de calcio a las neuronas, siendo este último el principal actor en el proceso de excitotoxicidad. La excitotoxicidad se define como un mecanismo en el cual se promueve la muerte celular a través de sobre activación de los receptores

glutamatergicos o de cualquiera de sus análogos. Ocasiona la entrada excesiva de calcio a la célula, siendo secuestrado por la mitocondria y produciendo disfunción metabólica. Lo anterior aunado a la producción de radicales libres, lipasas, proteasas, nucleasas y la inhibición de la síntesis proteica, entre otros. Esta sobre activación además promueve la lipoperoxidación (LP) de la membrana citoplasmática, retículo endoplasmático y las mitocondrias, por consecuencia de la producción de óxido nítrico y radicales superóxidos, los cuales forman peroxinitritos y se genera 4-hidroxinonenal (HNE), sustancia que altera la actividad de los transportadores de la membrana y canales iónicos cuando los lípidos de las membranas son peroxidados. La LP induce al daño de la bomba sodio-potasio-ATPasa, transportadores de la membrana de glucosa y glutamato, perturbando la homeostasis iónica en el retículo endoplasmático y la mitocondria, afectando el suministro de ATP. (Salas et al., 2020)

Otro punto para tener en cuenta es la concentración de calcio, dado que las concentraciones tóxicas pueden producirse por la liberación de almacenamiento interno por daño físico a la mitocondria o retículo endoplasmático o por disfunción de receptores y canales intramembranosos. Por otro lado, el acúmulo altera la síntesis de ATP, la inducción de producción de radicales libres de oxígeno y la liberación de citocromo C. El ingreso inicial de calcio seguida de la estimulación excitotóxica con glutamato, desencadena una sobrecarga de calcio intracelular de forma secundaria y esta respuesta se correlaciona con fuertemente con la muerte neuronal. Uno de los principales reguladores del nivel de calcio dentro de la célula, es la bomba sodio-calcio en la membrana plasmática, que se encarga de la homeostasis. Luego de la eliminación de calcio por dicha bomba, a nivel intracelular se recuperaba parcialmente las concentraciones fisiológicas, sin embargo, se ha demostrado que la participación de

receptores de NMDA y la disfunción de la misma bomba, explicarían la sobrecarga de calcio al estímulo excitotóxico y se plantea que la sustitución de la bomba defectuosa por alguna isoforma no comprometida podría evitar la muerte neuronal. Así mismo, el calcio activa diversas enzimas líticas que generan la destrucción de proteasas, lipasas, endonucleasas; facilitando la síntesis de óxido nítrico y formación de radicales libres derivados de éste, produciendo fosforilación oxidativa, comprometiendo aún más la disponibilidad energética. Por último, detallar que las concentraciones elevadas median la inducción de genes para la apoptosis y necrosis. (Salas et al., 2020)

El estrés oxidativo es un estado patológico en el que existe una desregulación entre la producción de especies reactivas oxidantes y la actividad de los sistemas biológicos antioxidantes. El acúmulo de calcio como ya se mencionó conlleva a la activación de proteasas, lipasas y nucleasas que participan en la producción de especies reactivas de oxígeno, mediante el metabolismo del ácido araquidónico y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), en el caso de estadios intermedios, los radicales son el aporte correspondiente a la infiltración de neutrófilos en el área isquémica y finalmente en los estadios tardíos, se da a través, de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). En el caso del óxido nítrico puede actuar como segundo mensajero retrógrado y potenciar el efecto excitotóxico por el glutamato, aumenta su liberación desde las terminales presinápticas. Una de las vías de daño celular mediado por el óxido nítrico, es la formación de peroxinitrito que al reaccionar con el superóxido y la activación de la vía de la poli-adenosina-difosfato-ribose-polimerasa (PARP) como respuesta al daño del ADN. El peroxinitrito tiene alta capacidad oxidante y de nitración sobre proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, produce la modificación de los enlaces con afectación de señales, inhibición de enzimas antioxidantes y la inducción de la

peroxidación lipídica. Lo anterior aunado a la alteración en la bomba sodio-potasio-ATPasa y alteración en transportadores de glucosa y glutamato, genera pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de sustancias tóxicas al sistema nervioso central. (Salas et al., 2020)

Con respecto a la muerte celular, existen dos mecanismos principales la necrosis y la apoptosis. En ambos casos se sabe que existe déficit en la producción de moléculas de ATP para poder mantener el gradiente iónico, y externos como el factor de necrosis tumoral y el fas ligando. Lo anterior condiciona lisis celular y la liberación del contenido del citoplasma, generando respuesta inflamatoria con infiltración de macrófagos, neutrófilos y endonucleasas que generan lisis del ADN. Por lo anterior cabe destacar que la membrana plasmática no sufre lisis si no, fragmentación formando cuerpos apoptóticos con fagocitosis. Entre otros genes detectados en un estudio experimental fue el receptor de muerte (TR3), factor nuclear B, factor de necrosis tumoral, gen ligado a la apoptosis, proteína BCL, factor de transformación y crecimiento, factor de crecimiento similar a insulina.

Antecedentes específicos

“La gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica comúnmente se utiliza como marcador diagnóstico de disfunción hepática, sobre todo en el contexto del abuso en el consumo de alcohol” (Villanueva-Domínguez et al., 2019), tiene mayor uso actualmente. “Se localiza en la superficie externa de la mayor parte de las células y es responsable de catabolismo de glutatión por hidrólisis de su enlace entre glutamato y cisteína, lo que produce fragmentos de cisteinil-glicina,” (Villanueva-Domínguez et al., 2019) que

finalmente por la acción previamente descrita, condiciona toda la cascada de inflamación.

Otro aspecto para considerar es que, en estudios recientes, el GGT desempeña un papel en la aterosclerosis, en el que el aumento en su actividad, dentro de las placas ateromatosas a nivel carotídeo y coronario. De igual forma, hay que comentar que los metabolitos de la cisteinil-glicina se han implicado en la formación de especies reactivas de oxígeno en una reacción dependiente de hierro.

“En el estudio MONICA (Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases) se encontró que las concentraciones elevadas de GGT sérica al inicio del seguimiento se correlaciona de manera positiva con la incidencia de eventos coronarios agudos y muerte cardiovascular, en comparación con los sujetos que no tuvieron eventos coronarios.” (Villanueva-Domínguez et al., 2019)

En una revisión se encontró que existe variación dependiente del territorio cerebral afectado, siendo mayor cuando se afecta de forma parcial la circulación anterior. De igual forma se comenta que los valores de corte son diferentes para establecer si existe asociación como factor de riesgo cardiovascular en comparación con los hepatópatas.

“Los puntos de corte para considerar la elevación sérica de GGT como factor de riesgo cardiovascular con diferentes (16 U/L en hombres y 9 U/L en mujeres en la mayoría de los estudios).” (Villanueva-Domínguez et al., 2019)

Por otro lado, se ha propuesto la asociación de niveles elevados en el tercer tercio donde se ubicó el grupo de estudio ese encontró “GGT se asoció con aumento en el riesgo de mortalidad no cardíaca.” (Ndrepepa et al., 2016)

Planteamiento del Problema

Justificación

Pese a contar con estudios que correlacionan niveles elevados de GGT, se debe determinar en la población mexicana los niveles de corte de dichos niveles, por un lado, y por el otro lado, determinar la utilidad predictora de daño cardiovascular.

Es importante tanto para la población derechohabiente de nuestra institución, como para la población mexicana, ya que, al carecer de estadística y de elementos que puedan fungir como predictores de daño cardiovascular, el determinar qué papel juegan los niveles de GGT supondrían, una ventana para determinar el riesgo de recurrencia.

Actualmente, muchos estudios realizados, se han centrado en poblaciones asiáticas, mientras que, en países occidentales, no se cuenta con estudios que comprueben o refuten su utilidad. Más en nuestro país, donde la principal limitante podría ser el alto consumo de alcohol que per se, podrían sesgar los resultados con niveles elevados de GGT.

Este estudio es ético ya que respetará en todo momento los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, y de justicia. Se presentará ante los comités de investigación y ética en investigación y bajo consentimiento informado.

Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

De poderse demostrar la hipótesis, el seguimiento a los pacientes que cursen con dicha entidad, y, otras enfermedades cardiovasculares, nos permitirá dar el seguimiento oportuno, fomentando la prevención secundaria oportuna con un recurso de bajo costo para la institución.

Hipótesis

La concentración sérica de GGT puede ser predictora de daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico.

Hipótesis nula:

La GGT no sirve como predictor de daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico.

Hipótesis alterna:

Podría ser factor predictor la GGT en enfermedad cardiovascular en pacientes con EVC isquémico.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la utilidad de la concentración sérica de GGT como predictor de daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico.

Objetivos específicos

1. Determinar área bajo la curva de COR y el punto de corte predictivo de la GGT para daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico.
2. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, a partir del punto de corte, de la GGT para predecir daño cardiovascular en pacientes con EVC.
3. Determinar la prevalencia de pacientes con daño cardiovascular y EVC isquémico, de acuerdo con el sexo, edad y enfermedades crónico-degenerativas.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de precisión diagnóstica

Objetivo: descriptivo de precisión diagnóstica mediante casos y controles

Intervención del investigador: observacional

Temporalidad: transversal

Direccionalidad: prospectivo

Conformación de grupos: homodémico

Población de estudio

Pacientes adultos entre 40 y 65 años del Hospital Regional ISSSTE Puebla que cursa a su ingreso al área de urgencias con EVC isquémico de reciente diagnóstico con factores de riesgo cardiovascular.

Definición del grupo control

Pacientes en el Hospital Regional ISSSTE Puebla del grupo etario en quienes se determinan niveles altos de GGT en síndrome coronario agudo sin daño hepático previo.

Definición del grupo a intervenir

Pacientes en el Hospital Regional ISSSTE Puebla del grupo etario en quienes se determina niveles altos de GGT en EVC isquémico sin daño hepático previo.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla
- Pacientes adultos mayores de 40 años y menores de 65 años
- Pacientes con diagnóstico de EVC de tipo isquémico
- Pacientes internados en el servicio de Medicina Interna
- Pacientes en quienes se documente lesión de tipo isquémica
- Pacientes sin daño hepático previo conocido
- Pacientes que firmen consentimiento informado para pertenecer al protocolo de investigación

Criterios de exclusión.

- Pacientes que tengan antecedente de EVC de tipo isquémico previo
- Pacientes con antecedente de consumo crónico de alcohol
- Pacientes con antecedente de enfermedad hepática o renal, así como consumo de anticonceptivos orales
- Pacientes en quienes no se pueda determinar el origen/tipo del EVC

Tipo de muestreo.

Muestreo aleatorio simple de casos consecutivos.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

De acuerdo con Li, et al (2017), si el verdadero riesgo relativo de la elevación de la GGT para predecir enfermedad cardiovascular en pacientes con EVC isquémico, es del 30%, para rechazar una hipótesis nula de no diferencia con una probabilidad de error tipo I del 5% y una probabilidad de error tipo 2 del 20%, entonces necesitamos estudiar a 60 pacientes.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Sexo	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer	Independiente	Nominal dicotómica	0= hombre 1= mujer	Expediente clínico
Edad	Tiempo cronológico de vida	Tiempo de vida en años	Independiente	Numérica continua	años	Expediente clínico
IMC	Relación obtenida a partir de la estatura y peso.	Medición obtenida a partir de la estatura y el peso.	Independiente	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Expediente clínico
Colesterol total	Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de muchas células animales y en el plasma sanguíneo	Medición bioquímica	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL	Bioquímico
Colesterol HDL	Lipoproteínas de alta densidad	Medición bioquímica	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL	Bioquímico

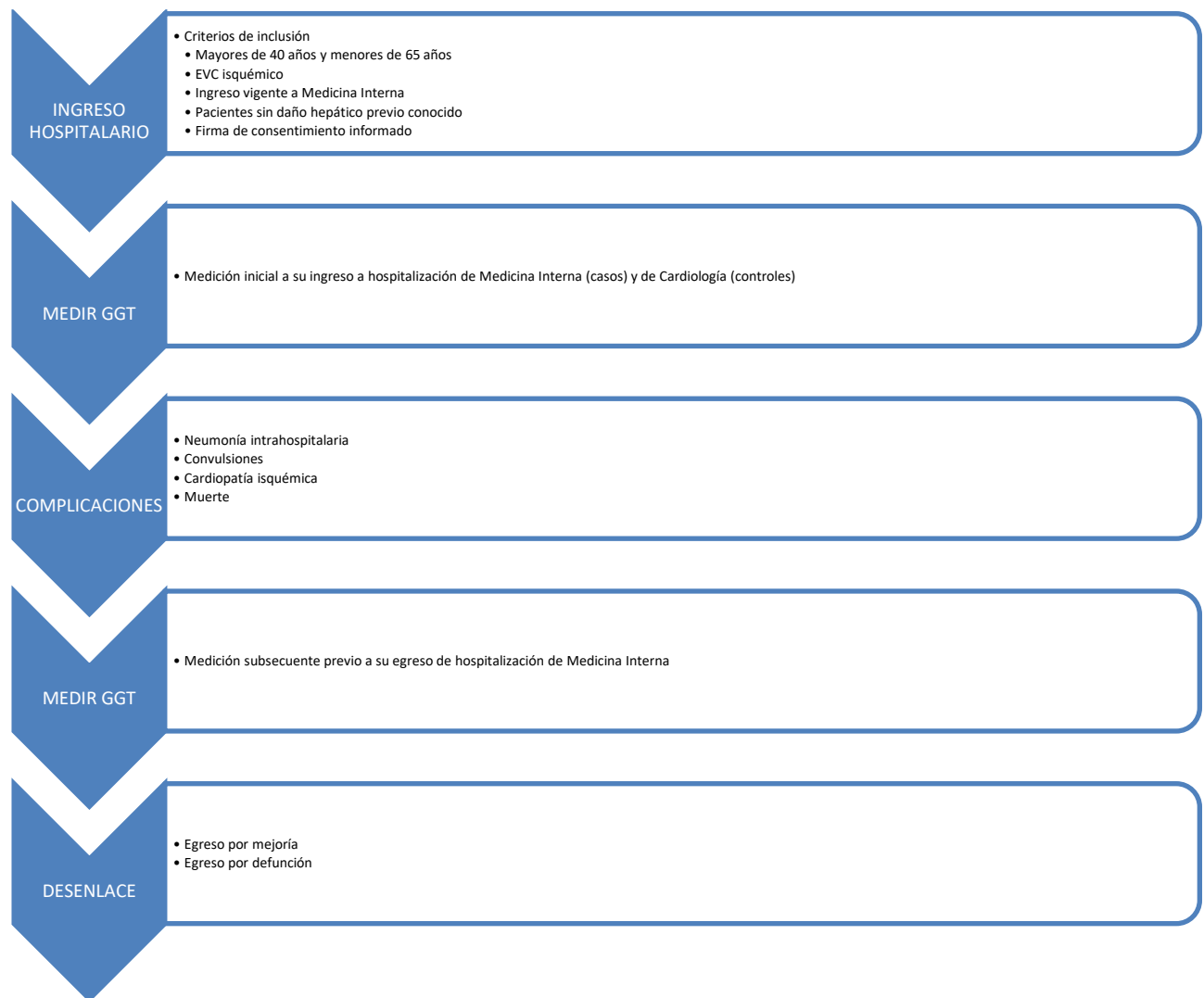
Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Colesterol LDL	Lipoproteínas de baja densidad	Medición bioquímica	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL	Bioquímico
Triglicéridos	Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos	Medición bioquímica	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL	Bioquímico
HbA1c	Valor de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida	Medición bioquímica	Independiente	Cuantitativa continua	%	Bioquímico
Diabetes	Enfermedad metabólica caracterizada por poliuria, polidipsia y polifagia	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico
Hipertensión	Enfermedad caracterizada por aumento en las cifras tensionales	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico
Hepatopatía	Enfermedad caracterizada por afectación estructural y anatómica de la función del hígado	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico
Enfermedad renal crónica	Enfermedad caracterizada por afectación estructural y anatómica del riñón	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico
Síndrome coronario agudo	Enfermedad con afectación por flujo sanguíneo con afectación estructural y anatómica de la función del	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico

Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

	corazón					
Obesidad	Trastorno caracterizado por niveles excesivos de grasa corporal	Presencia de enfermedad crónica obtenida a partir del expediente clínico	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin 1= Con	Expediente clínico

Técnicas y procedimientos empleados



Procesamiento y análisis estadístico.

Los datos recolectados en hoja diseñada específicamente para este fin fueron procesados en programa Excel y Delphi.

Para la estadística univariada las variables nominales serán expresadas en medidas de posición, medidas de tendencia central y de dispersión.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este proyecto se realizó bajo los principios éticos en materia de investigación.

Se vigiló en todo momento los siguientes principios:

- Autonomía: todo participante decidirá libremente su participación bajo consentimiento informado.
- Beneficencia y no maleficencia: siempre se buscará que en las intervenciones se obtenga el mayor beneficio con el menor riesgo posible.
- Justicia: todo participante tendrá la misma oportunidad de participar con los beneficios y riesgos equilibrados.
- Protección de sus datos personales: la información personal recabada de cada participante solo será la relacionada para los fines de investigación y los investigadores involucrados serán los únicos con acceso a la misma.

El proyecto fue evaluado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla. El número de registro del proyecto fue: 495.2023.

RESULTADOS

Se estudió un total de 63 pacientes entre grupo control, EVC y enfermedad coronaria, de los cuales 52.4% fueron hombres y 47.6 mujeres; la edad en años fue de 66.11 ± 13.7 . Los valores de corte de GGT tuvieron media de 73.28 ± 107.9 mg/dL. Se obtuvo un total de EKG con alteraciones en 58.7%, obteniendo un área bajo la curva al realizar la correlación con los niveles séricos de GGT de 0.482 con DE de 0.76, con intervalo de confianza de 95%.

Tabla 1. Datos demográficos generales

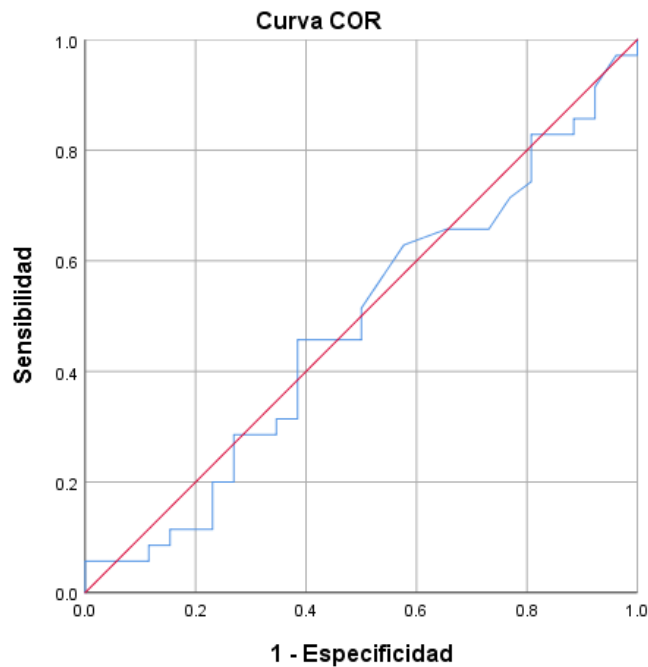
Variable	n= 63 Frecuencia (%)
Grupo de estudio	
Controles	22 (34.9)
EVC	22 (34.9)
Enfermedad coronaria	19 (30.2)
Sexo	
Hombre	33 (52.4)
Mujer	30 (47.6)
EKG	
Sin alteraciones	26 (41.3)
Con alteraciones	37 (58.7)
Hipertensión arterial	
No	29 (46)
Sí	33 (52.4)
Perdidos	1 (1.6)
Diabetes	
No	36 (57.1)
Sí	26 (41.3)
Perdidos	1 (1.6)
Síndrome coronario agudo	
No	44 (69.8)
Sí	19 (30.2)

Tabla 2. Estadísticos descriptivos

Variable	EVC n= $\bar{x} \pm DE$	Síndrome coronario n= $\bar{x} \pm DE$	* <i>p</i>
Edad	70.18 ± 12.53	66.05 ± 10.43	0.4
GGT	50.50 ± 46.72	37.24 ± 426.43	4.0
Colesterol total	127.71 ± 54.29	131.94 ± 45.96	0.24
Colesterol HDL	44.14 ± 33.72	33.63 ± 5.73	4.0
Colesterol LDL	69.70 ± 38.39	74.39 ± 42.96	0.15
Triglicéridos	120.29 ± 116.88	123.44 ± 40.79	1.91
HbA1c	7.12 ± 2.06	6.37 ± 1.22	4.3

* Los datos fueron analizados con t de student y se consideró valor de $p < 0.05$

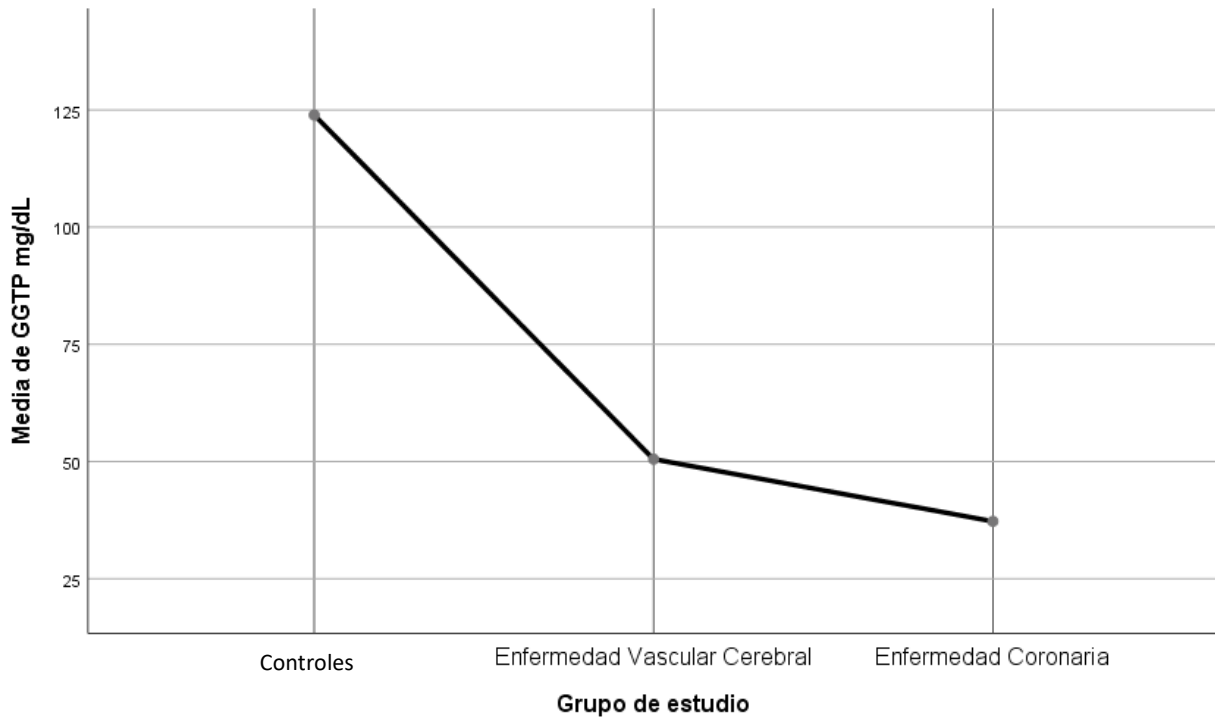
Gráfico 1. Utilidad de la GGT para predecir daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

GGT con casos positivos de EKG en los cuáles se obtuvo un área bajo la curva de 0.5 (IC_{95%} 0.3 a 0.6, $p=0.8$).

Gráfico 2. Comparación de la concentración de GGT en diferentes grupos de estudio



La gráfica 2 representa se en el grupo de sanos que corresponde a controles, existe una curva creciente con EVC respecto a enfermedad coronaria.

DISCUSIÓN

Interpretación de los resultados: La investigación nació de poder determinar la concentración sérica de GGT puede ser predictora de daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico. Después de obtener los resultados, podemos entender, que, en primer lugar, el criterio de inclusión se tuvo que adaptar para cubrir la muestra poblacional, ya que, en alguna medida se demostró hepatopatía o enfermedad renal crónica. Por otro lado, los resultados obtenidos, muestran que no existe una asociación importante entre los niveles de GGT y las afectaciones cardíacas en nuestra población, se muestran con área bajo la curva no significativa, la curva creciente con los casos de EVC muestran una elevación inferior a la de pacientes con hepatopatías, por lo que se requieren estudios complementarios para corroborar si con la desviación estándar obtenida, se alcanza el área bajo la curva con significancia estadística.

Los datos obtenidos nos indican que se debe de buscar una cantidad más grande de población control, lo anterior podría generar menor riesgo de sesgo durante la obtención y procesamiento de datos. Por otro lado, es importante mencionar que los datos obtenidos no son completamente concluyentes y requieren una muestra poblacional mayor a la aquí presentada, lo cual disminuiría el riesgo de sesgo.

Con respecto a los objetivos específicos, cabe destacar que no se cumplen 2 de los 3 objetivos, ya que no existe un área bajo la curva que sea significativa, condicionando que no sea confiable poder determinar un punto de corte de la GGT para predecir daño cardiovascular en pacientes con EVC. Con respecto al objetivo de poder determinar la prevalencia de pacientes con daño cardiovascular y EVC isquémico, conforme a sexo,

edad y enfermedades crónico-degenerativas, en nuestra muestra poblacional, se obtuvo una prevalencia de 52.4% y 41.3% para hipertensión arterial sistémica y diabetes respectivamente.

Relación con la literatura: En el estudio coreano publicado por Yang et al, donde se planteó una asociación entre casos de EVC isquémico agudo y los niveles de GGT considerando los factores de riesgo. Posteriormente conforme a la Asociación Neurológica Coreana, Yang et al en otra línea de investigación, denotaron que existe correlación entre los niveles altos de GGT respecto al EVC isquémico de origen cardioembólico, principalmente en el contexto de fibrilación auricular, concluyendo niveles basales más altos de GGT por el estrés oxidativo que se propone como parte de la fisiopatología, mismo efecto que ya se había planteado previamente en el estudio publicado por Lee et al en la International Journal of Cardiology, donde en 2017 ya se planteaba dicha asociación. Lo anterior tiene un impacto relativo con nuestro estudio, ya que, si bien en su muestra poblacional se excluyeron pacientes con hepatopatías y enfermedades de vía biliar, no se obtuvo la misma correlación previamente descrita. Así mismo, cabe destacar que tampoco estudiamos la relación respecto a la asociación con fibrilación auricular.

Por otro lado, en publicaciones más recientes como lo fue por Li et al, se obtuvo como resultado que los niveles séricos de GGT están asociados con riesgo de presentación de deterioro cognitivo posterior a EVC isquémico o ataque isquémico transitorio, obteniendo que mientras menores sean los valores basales, mayor riesgo de presentación de deterioro cognitivo, mismo que se volvió independiente de otras variables de los

pacientes. Mientras que, en 2018, Nam et al y 2019 por Kumar et al, conforme a los resultados de su investigación demostraron que los niveles elevados de GGT se correlacionan con mayor incidencia de enfermedad cerebral silenciosa en una población sin patología previa y de EVC sin una implicación específica por la etiología. Los estudios previamente mencionados, podrían permitir otras líneas de investigación, en donde ambos estudios mostraron criterios de exclusión hepatopatías, con enfoques diferentes pero importantes con un gran impacto. El primero en relación con las complicaciones que se presentan posteriores a EVC isquémico, generando impacto en la calidad de vida tanto del paciente como de familiares; por el otro lado, el segundo se relaciona más con la asociación establecida en pacientes sin patología previa con lesiones detectadas por estudios de imagen (resonancia magnética), mismo que a su vez, al menos en nuestro medio, se vuelve una limitante condicionada por la poca disponibilidad.

Otro estudio que debemos tener en cuenta por su diseño fue el desarrollado por Kalirawna et al, quienes tuvieron como grupo control otras patologías como complicaciones de diabetes, cefalea, enfermedades pulmonares, gastrointestinales, por mencionar algunas. Sin embargo, entre sus hallazgos, tuvo mayor correlación y estadísticamente significativos en los grupos de Diabetes.

Finalmente hay que destacar que nuestra hipótesis surge de estudios tales como los de Li et al, Jeon et al, donde ya se empezaba a hablar inicialmente de una posible asociación de las concentraciones séricas de GGT respecto a enfermedades cardiovasculares independientemente de consumo de alcohol;

Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Limitaciones del estudio y conclusiones: En este momento conforme a los resultados, consideramos que debemos replantear nuestra muestra poblacional de estudio pues durante la misma, se obtuvo una variación y se tuvo que adaptar incluyendo pacientes con hepatopatías, misma que de por sí, ya condiciona una alteración en los niveles séricos de GGT. Por otro lado, se puede evaluar la posibilidad de replantear la pregunta de la hipótesis con un enfoque hacia enfermedad cardiovascular de etiología cardíaca donde se han dado a conocer mayor cantidad de estudios asiáticos que con respecto a nuestra población latina, podría dar resultados más concluyentes para poder hacer uso de este biomarcador para seguimiento.

CONCLUSIONES

Conclusiones específicas

1. No fue posible determinar área bajo la curva de COR o punto de corte predictivo de la GGT para daño cardiovascular en pacientes con EVC isquémico ya que como se mostró en el gráfico previo, vale la pena destacar que no existe una asociación significativa con los datos obtenidos.
2. Dado los resultados obtenidos, no es posible determinar algún punto de corte para uso de la GGT para predecir daño cardiovascular en pacientes con EVC.
3. Nuestra población captó un total de 19 pacientes y 22 pacientes con daño cardiovascular y EVC isquémico respectivamente; por otro lado, de acuerdo con el sexo fueron 33 hombres y 30 mujeres; la edad promedio de presentación de EVC isquémico y de enfermedad cardiovascular fue de 70.18 ± 12.53 y 66.05 ± 10.43 respectivamente. La muestra recabó un total de 33 pacientes con HAS y 26 con DT2.

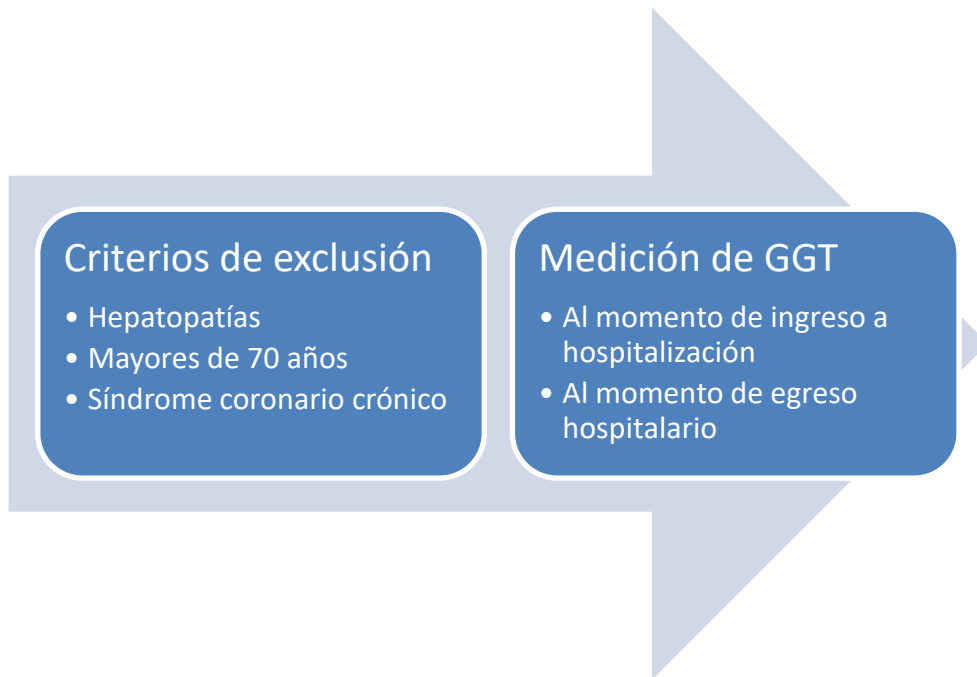
Conclusión general

La concentración sérica de la gammaglutamil transpeptidasa no es útil para predecir enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Recomendaciones

1. Se debe realizar un muestreo que cumpla completo con el criterio de exclusión de hepatopatías o consumo de medicamentos específicos que alteren los niveles basales de GGT.
2. La incidencia de cardiopatía isquémica aguda es menor de lo que se esperaba, por lo que sería conveniente replantear la hipótesis en pacientes con síndrome coronario crónico.
3. Sería conveniente poder realizar un ajuste en los límites de edad para evitar el riesgo de sesgo.
4. Se debe tener en cuenta la medición en el área de urgencias al momento del diagnóstico y que sea menor a 24 horas de instaurado el cuadro clínico.
5. Realizar una medición de control 3 meses posterior al diagnóstico de EVC para poder observar si existe correlación con niveles alterados de GGT y la predisposición de secuelas neurológicas.

Propuesta de mejora (algoritmo)



Bibliografía

Choreño-Parra, J. A., Carnalla-Cortés, M., Guadarrama-Ortíz, P., Choreño-Parra, J. A., Carnalla-Cortés, M., & Guadarrama-Ortíz, P. (2019). Enfermedad vascular cerebral isquémica: Revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Medicina interna de México*, 35(1), 61-79. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2212>

Chung, H. S., Lee, J. S., Kim, J. A., Roh, E., Lee, Y. B., Hong, S. H., Yoo, H. J., Baik, S. H., Kim, N. H., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., & Choi, K. M. (2019). γ -Glutamyltransferase Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 832. <https://doi.org/10.3390/jcm8060832>

Feigin, V., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO)- Global Stroke Fact Sheet 2022.pdf. *International Journal of Stroke*, 17(1), 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>

Jeon, J., Kim, D. H., Kim, W., Choi, D. W., Jung, K. J., & Jang, S. I. (2020). Dose-response relationship between gamma-glutamyltransferase and the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases in Korean adults. *Atherosclerosis*, 292, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.004>

Kalirawna, T. R., Rohilla, J., Bairwa, S. S., Gothwal, S. K., Tak, P., & Jain, R. (2021). Increased concentration of serum gamma-glutamyl transferase in ischemic stroke patients. *Brain circulation*, 7(2), 71 - 76. https://doi.org/10.4103/bc.bc_47_20

Kumar, L., Pradhan, S., Dash, L. Pradhan, J., Raul, U., Kumar, R. (2019). Serum gamma-glutamyl transferase level in acute stroke. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 7(8), 2950 - 2955. <https://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20193375>

Lee, S.-R., Choi, E.-K., Han, K.-D., Cha, M.-J., & Oh, S. (2017). Association between γ -glutamyltransferase level and incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *International Journal of Cardiology*, 245, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.067>

Li, S., Wang, A., Tian, X., Zuo, Y., Meng, X., & Zhang, Y. (2022). Elevated gamma-glutamyl transferase levels are associated with stroke recurrence after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(10), 1637-1647. <https://doi.org/10.1111/cns.13909>

Li, S., Liao, X., Pan, Y. et al. (2022). Gamma-glutamyl transferase levels are associated with the occurrence of post-stroke cognitive impairment: a multicenter cohort study. *BMC Neurology*, 22(65). <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02587-4>

Li, Y., Iso, H., Cui, R., Murakami, Y., Yatsuya, H., Miura, K., Nagasawa, S. Y., Ueshima, H., Okamura, T., & EPOCH-JAPAN Research Group (2016). Serum γ -glutamyltransferase and Mortality due to Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 23(7), 792–799. <https://doi.org/10.5551/jat.32698>

Nam, K. W., Kwon, H. M., Jeong, H. Y., Park, J. H., Kim, S. H., & Jeong, S. M. (2019). Serum gamma-glutamyl transferase is associated with silent brain infarcts in a healthy population. *Atherosclerosis*, 280, 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.005>

Ndrepepa, G., Braun, S., Cassese, S., Fusaro, M., Laugwitz, K.-L., Schunkert, H., & Kastrati, A. (2016). Relation of Gamma-Glutamyl Transferase to Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 117(9), 1427-1432. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.004>

Salas, M. L., Molina, C. M. D., & Sancho, S. T. (2020). Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Revista Medica Sinergia*, 5(8), Article 8. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i8.555>

Tu, W.-J., Liu, Q., Cao, J.-L., Zhao, S.-J., Zeng, X.-W., Deng, A.-J. (2017). γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality

Among 5912 Ischemic Stroke. Stroke AHA, 48(10), 2888-2891.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017776>

Villanueva-Domínguez, J., Huerta-Ramírez, S., Huerta-Vargas, D., Lozada-Pérez, C. A., Villanueva-Domínguez, J., Huerta-Ramírez, S., Huerta-Vargas, D., & Lozada-Pérez, C. A. (2019). Asociación entre elevación sérica de gamma-glutamyl transpeptidasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana. *Medicina interna de México*, 35(3), 337-343.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2282>

Yang, W., Kim, C. K., Kim, D. Y., Jeong, H.-G., & Lee, S.-H. (2018). Gamma-glutamyl transferase predicts future stroke: A Korean nationwide study. *Annals of Neurology*, 83(2), 375-386. <https://doi.org/10.1002/ana.25158>

Yang, W., Kang D.-W., & Lee, S.-H. (2019). Effects of Gamma-glutamyl Transferase on Stroke Occurrence Mediated by Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Neurology*, 16(1), 60-65. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.1.60>

Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Anexos

1. Formato de hoja de recolección de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	NR	Grupo	Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC	Colesterol total	GGT	Troponina	EKG	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos	HBA1C	HAS	Diabetes	SCA	Obesidad
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			
19																			
20																			
21																			
22																			
23																			
24																			
25																			

2. Formato de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Utilidad predictora de gamma glutamil transpeptidasa para daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Investigador principal: Luis Humberto Torres Pérez

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional Puebla

Teléfono y horario donde localizarlo: 2221786138; horario de 07:00 a 17 horas

Investigador asociado: Dra. María del Rocío Márquez Estudillo

Sede donde se localiza: Hospital Regional Puebla

Teléfono y horario donde localizarlo: 222173074; horario de 07:00 a 13 horas

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada. (Enunciar brevemente cada uno de los apartados en un lenguaje no médico, accesible a todas las personas). JUSTIFICACION DEL ESTUDIO. Brindar una herramienta de precisión diagnóstica de bajo costo institucional que permita determinar el riesgo de daño cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo identificar el punto de corte para la concentración sérica de GGT como predictor de daño cardiovascular en pacientes con FVC isquémico.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Se podrá brindar seguimiento por consulta externa, detectando oportunamente riesgo de daño cardiovascular en pacientes con factores de riesgo. Por otro lado, al ser un parámetro bioquímico de bajo costo, la disponibilidad de esta permitirá detección oportuna y permitir seguimiento o tratamientos oportunos.

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existe buena correlación con daño cardiovascular con los niveles elevados de GGT.

Con este estudio conocerá de manera clara si usted tiene riesgo de daño cardiovascular partiendo de niveles altos de GGT.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido permitiendo la prevención primario o secundario en contexto de enfermedades cardiovasculares.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, incluyendo daño hepático. Lo anterior permitirá determinar si se cuenta con niveles elevados por enfermedades crónicas. La medición de los niveles de GGT conllevará la toma al ingresar a hospitalización de Medicina Interna y a su egreso, conllevando un riesgo mínimo durante la toma de muestras bioquímicas.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO: Se estiman riesgos mínimos durante la toma de muestras bioquímicas y revisión de expediente clínico.

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica posterior al ingreso a hospitalización al área de Medicina Interna, toma de muestras bioquímicas para poder determinar los niveles de GGT, en las cuales se puede presentar dolor, equimosis. Los riesgos que se estiman pueden presentarse de manera habitual por fragilidad capilar, umbral del dolor, suponiendo riesgo de trombosis en aquellos pacientes que, además, presenten riesgo cardiovascular previo o antecedentes heredo-familiares.

La segunda parte del estudio se le consistirá en la interpretación de datos a partir del muestreo previamente descrito tomado al ingreso y al egreso de hospitalización de Medicina Interna, la maniobra es de tipo

observacional y se prevé duración variable conforme a evolución de los pacientes. Otro punto para considerar es que, por evolución natural de la enfermedad, se puede presentar deceso del paciente independiente a la toma de muestras bioquímicas, así como complicaciones que conlleva la hospitalización misma.

ACLARACIONES

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario o requiera otro tipo de atención, está se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, -tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Instituto en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio, solicitando información a través de: (proporcionar nombre de un integrante del comité, teléfono y horario de localización).
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicado o difundidos con fines científicos. Convento en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado.

Firma del participante o del padre o tutor. Fecha _____

Testigo
Domicilio
Parentesco _____

Testigo
Domicilio
Parentesco _____

En esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):
He explicado al Sr. (a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento

Firma del investigador. Fecha. _____