

MONOGRAFIA DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**TRANSFERRINA DEFICIENTE EN
CARBOHIDRATOS: APOORTE Y LIMITACIONES
EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL
ALCOHOLISMO CRÓNICO**

GRUPO 83

Ferreira, Federico

Delgado, Damián

Domínguez, Héctor

Coutinho, Fernanda

ORIENTADORA

Dra. Anna Barindelli

Laboratorio de Patología Clínica / Hospital de Clínicas

CICLO DE METODOLOGIA CIENTIFICA II - 2017



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quiroga"
Cátedra de Psicología
Profesor Dr. Oscar Paredes



INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO.....	12
METODOLOGÍA.....	13
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	18
AGRADECIMIENTOS.....	20

RESUMEN

El Alcoholismo representa un gran problema para la salud pública con repercusiones en la esfera biológica, psicológica y social. El presente trabajo realiza un abordaje sobre las adicciones en general y en particular sobre el alcoholismo, desde el enfoque de los distintos biomarcadores propuestos para evaluar el uso de la Transferrina deficiente en carbohidratos, sus interferencias en el análisis, su utilidad y limitaciones.

PALABRAS CLAVE: *Alcoholismo, Biomarcadores, Transferrina deficiente en carbohidratos*

INTRODUCCIÓN:

Consumo de alcohol a lo largo de la historia:

El consumo de sustancias tiene repercusiones en diferentes esferas de la vida, y afecta a los distintos determinantes de la salud, no solamente biológicos, sino también en términos de una fuerte repercusión social y económica, tanto a nivel individual como colectivo.

Hacer una revisión exclusivamente biologicista al respecto, sería escueto, y no estaríamos abordando el tema de manera adecuada. Nos resultó interesante hacer un abordaje desde la Antropología y las ciencias sociales.

Es importante en este entendido por tanto, abordar el proceso histórico del fenómeno a estudiar, para entender qué implicancia tiene en las diferentes sociedades. De esta manera, tan o más importantes que el uso de las diferentes drogas, son las representaciones sociales que su consumo tiene y cómo impacta en los diferentes sectores de la población, modelo económico y de mercado existente, y mecanismos de control social establecidos, además de las políticas respecto al consumo de diferentes sustancias.

Según Kramer y Cameron, droga es, “Toda sustancia que introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más funciones de este” (**p13. Manual sobre la dependencia de las drogas 1975, OMS**), pero esto no termina de darnos una definición clara, no nos dice que es una droga, sino que funciona para reafirmar el estatus de droga a una sustancia que previamente ya gozaba del mismo en lugar de ser un elemento para asignarlo esta clasificación.

Lo que define que una sustancia sea una droga, son los elementos socioculturales, si bien estrictamente hay conceptos farmacológicos y demás, el impacto de una droga y su conceptualización de la misma como tal, es porque la sociedad ha codificado a esa sustancia como tal y entrando en contacto con ella buscando sus efectos. Las propiedades farmacológicas y bioquímicas de una sustancia nos pueden hablar de sustancias que, en función de sus efectos son drogas teóricas o potenciales, pero el estatus de droga es codificado culturalmente.

Para que una sustancia sea considerada droga, además de sus efectos, es necesario que provoque en sus usuarios un síndrome de dependencia. Las sustancias que pueden causar síndrome de dependencia son “drogas teóricas”, no son drogas desde el punto de vista social, por lo que su manipulación o investigación debería de ser para la investigación toxicológica exclusivamente, buscando evitar que esta sustancia adquiriera el estatus de droga. El síndrome de dependencia que debe provocar esa sustancia para ser entendida socialmente como droga, tiene que ser objetivado por el propio usuario o usuaria, su entorno grupal o la sociedad en la que se maneja.

En cuanto al alcohol y el proceso histórico que este ha transitado, podemos afirmar, porque la evidencia así lo permite, que incluso en el Paleolítico ya había consumo de sustancias embriagantes, no se sabe cuáles eran los patrones de consumo ni cuáles eran los fines, se cree que se relacionan con rituales religiosos-espirituales, para la cacería, con fines bélicos, lúdicos o sanitarios. Los griegos introducen el cultivo de la vid, y los romanos extendieron el mismo, además de que tenían una deidad dedicada a la misma (Dionisio en Grecia, Baco para los Romanos). En Roma el vino tenía un papel fundamental en la estructura social de ese momento histórico, ya que si bien el cultivo de la vid estaba bien extendido, solamente podían acceder al vino los colonos de origen y ciudadanía Romana, también era usado en la gastronomía imperial de Roma.

La edad media destaca por ser un periodo extraordinariamente abstemio, volviendo a demostrar la influencia del momento socio-histórico, y su relación con las sustancias de consumo.

Durante el siglo XX y antes de los años 20 no existía el concepto de drogadicto, ni droga, sino que se hablaba de las relaciones particulares de los individuos con diferentes sustancias, y se trataba de conductas privadas. A partir de los años 50 se comenzó a instaurar el estereotipo de drogadicto, debido a las conductas disruptivas de grupos aislados de jóvenes, esto no hubiera trascendido, si los medios de comunicación no hubieran prestado una especial atención a estos grupos particulares, autodenominados beat, esta mediatización sensacionalista del consumo de drogas asociadas a actos delictivos por este grupo de personas, las cuales no presentaba un patrón de consumo específico, sino que presentaban poli consumo, y se relacionaban con personas de los estratos más vulnerados y marginados socialmente (los picaros del hampa si estuviéramos en el siglo XIV), tuvo dos grandes efectos, primero la asociación de los delitos y las conductas socialmente disruptivas a las drogas, esta asociación, de forma inespecífica, considerando que toda droga, con el concepto de drogas desde el punto de vista social, generaba esos comportamientos desadaptados, generando la estigmatización del consumo y del consumidor, y por otro lado generó que surgieran personas que imitaran este tipo de conductas. ⁽¹⁾

Respecto al alcohol puntualmente, muchos han sido los cambios referentes a su estatus como droga legal o ilegal, habiendo transitado ambas categorizaciones. Luego de establecer su estatus como droga legal, llega la mercantilización de la misma, donde se ve la operación de expansión comercial más grande de la historia de una droga y el alcohol se vuelve un bien de consumo.⁽²⁾

A partir de los años 50 aparece el estereotipo del “drogadicto”, como mencionamos más arriba, pero este cobra real importancia en el pensamiento colectivo a partir de los años 70, en esos veinte años se habían implementado medidas fuertemente punitivas referidas al consumo de drogas, medidas que tuvieron un efecto paradójico, ya que se veía cada vez un consumo más acentuado de esas sustancias, además de aumentar este estereotipo y estigma. Por otro lado, el alcohol, el tabaco y los psicofármacos siguen siendo las drogas más consumidas, con un mayor crecimiento en la sociedad, pero sin generar el mismo impacto respecto al estigma y estereotipo de “drogadicto” o sin activar los mismos sistemas de control social, aunque sí provoca su consumo, mayores costos en salud pública y mayores problemas sanitarios. Estas drogas no molestan al grueso de la sociedad, debido a que las personas están más acostumbradas a ellas, y también al estatus de legal que poseen.

Que una droga teórica se convierta en una droga real, dependerá del mercado y el momento socio histórico en donde nos ubiquemos, actualmente la influencia del mercado es fundamental, sobre todo atendiendo al modelo económico hegemónico capitalista, donde si una necesidad existe, será cubierta por una oferta, sobre todo a cargo de una multinacional, que no solo va a satisfacer esa necesidad si no que la fomentará persiguiendo un fin económico.

Se ha visto también que las medidas represivas, mediante políticas punitivas, que buscan castigar el consumo y eliminar los productos del mercado, tampoco son efectivas, sino de hecho contraproducentes, ya que si se elimina la sustancia de consumo, esta será sustituida por otra. La eliminación de esa sustancia reflejará las relaciones de poderes de ese momento, y no abordará el problema de base, la necesidad que está tratando de ser satisfecha con el consumo o el vacío, el cual intentan llenar.⁽¹⁾

Alcohol y su relación con la salud:

El alcohol es una droga legal, con una alta prevalencia en su consumo. Su consumo se ve fuertemente vinculado a los antecedentes familiares. Desde el punto de vista biológico el alcohol

potencia la acción inhibitoria GABA e inhibe la acción estimulante del Glutamato, lo que determina una depresión del SNC.

Dentro de las bebidas alcohólicas existen dos tipos para clasificarlas, las destiladas, que tienen un porcentaje de alcohol más alto (unos 40 g cada 100 ml, como Whisky, Caña, Ron, Vodka, etc.) y las fermentadas (cerveza, vino, sidra etc.) que tienen de 6 a 10 g cada 100 ml. Ambos tipos pueden generar la misma dependencia y similares repercusiones sobre el organismo.

Hay diferentes patrones de consumo dependiendo del rango etario, viéndose en los jóvenes un consumo intenso más esporádico, relacionado a salidas sociales, bailes etc., con episodios de embriaguez, que difiere del consumo de grandes cantidades de personas mayores de 25 años.

Según Cloninger⁽³⁾ hay dos tipos de dependencias al alcohol:

Tipo I: de inicio en la vida adulta, con predominio de la dependencia física, que afecta a ambos géneros, y está relacionado a factores ambientales, esta dependencia tiene mejor pronóstico.

Tipo II: claros antecedentes de alcoholismo en la familia, con inicio precoz y pronóstico más desfavorable, predomina en hombre y se ve un componente genético claro.⁽³⁾

Según la OMS el consumo de alcohol es el principal factor de riesgo para mortalidad y morbilidades, esto se ve más acentuado en las Américas donde el consumo de esta sustancia es 40% mayor que en el resto del mundo. El consumo en las Américas es de 8,5 litros por persona al año, cuando a nivel mundial el promedio es de 6,2 litros por persona al año. Debemos tener en cuenta que la morbilidad relacionada al consumo de alcohol puede estar infravalorada debido a las patologías relacionadas a su efecto y que no se consultan, como traumatismos menores, conductas sexuales de riesgo, efectos en el feto debido al consumo durante el embarazo y alteraciones congénitas.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Al ser una droga legal, su consumo no se ve tan estigmatizado como el de otras drogas, lo que genera un ambiente que incita al consumo, atravesado por claras cuestiones de género, donde se asocia el consumo de bebidas, sobre todo destiladas, al éxito comercial en varones, y lo que si se estigmatiza es la relación de consumo problemático, sobre todo cuando quienes tienen ese consumo problemático son personas de medios socioeconómicos deficitarios o más vulnerados. Esto implica una paradoja social, y nos habla también de la mercantilización del alcohol y las bebidas alcohólicas.⁽²⁾

Un estudio de la OMS reveló que un 80% de las consultas relacionadas al consumo de alcohol en los servicios de emergencia y urgencia, fueron realizadas por varones menores de 30 años, con una prevalencia de consumo intenso hasta cuatro veces mayor a la media.

El alcohol es la droga más consumida por jóvenes, donde un inicio precoz en el consumo, sobre todo en la adolescencia, está relacionado con una mayor dependencia a largo plazo.⁽⁶⁾

Alcohol en Uruguay:

En Uruguay el alcohol es la droga más consumida, 9 cada 10 en personas de entre 15 a 65 han consumido alcohol alguna vez en su vida, tres de cada cuatro en el último año, y el 55 % de los uruguayos consumen alcohol habitualmente. El mayor consumo se da entre los 18 y 25 años con predominio en varones, aunque esta brecha es menor en las personas más jóvenes y tiende a igualarse. Un 25% de los consumidores habituales de alcohol en el último año presenta un consumo problemático. En términos absolutos representa 26000 personas.⁽⁷⁾

Una cosa a destacar en nuestro país, es la gran infantilización de la pobreza, donde vemos el mayor crecimiento demográfico en los barrios más vulnerados y marginados socialmente, más periféricos geográficamente, o en núcleos familiares en situación de calle, ya que en estos niños y niñas existen factores de riesgos individuales y/o familiares, pero también existe un riesgo aumentado por la situación de calle, o debido a que son alejados de las instituciones educativas, para ser integrados a actividades laborales y un mundo adulto, no acorde a su edad.⁽⁸⁾

Las investigaciones en nuestro territorio, sobre todo llevadas a cabo por la Junta Nacional de Drogas (JND), muestran la alta incidencia de consumo de alcohol en la población joven. En su estudio realizado en personas que asisten a la enseñanza media, tomando como cohorte de edad para clasificar a los y las participantes como jóvenes, a personas entre 11 y 29 años, lo que se vio como mencionamos previamente es que la prevalencia en el consumo de alcohol es alta y que destacan en este rango etario los consumos más intensos con intoxicaciones agudas, así como también que los principales problemas sanitarios relacionados con el consumo de drogas se deben al consumo de alcohol (debido a su alta prevalencia) seguido por el consumo de tabaco y en mucha menor proporción, por consumo de otras drogas.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Diagnóstico y Tratamiento del alcoholismo:

Los principales determinantes entre el consumo de alcohol y las consecuencias producidas por el mismo, están relacionadas principalmente con la cantidad ingerida y el patrón de consumo. El patrón de consumo se ve más relacionado con los efectos crónicos individuales, mientras que las cantidades se ven más asociadas a las intoxicaciones y efectos agudos, sobre

todo, siniestros de tránsito, traumatismos y accidentes, y conflictos sociales. Los problemas sociales derivados del consumo de alcohol, tienen la particularidad de que no solamente afectan al alcohólico, sino también a terceras personas, sobre todo en las situaciones relacionadas con violencia. Actualmente no se considera que exista una “dosis segura”, ya que se han visto situaciones de violencia incluso a dosis muy bajas, y esto depende mucho del individuo.⁽¹¹⁾

La evidencia actual coincide en que los trastornos relacionados al alcoholismo, se clasifican (según el DSM V y el CIE 10, en función de la relación del consumo y las repercusiones en la vida del individuo) en las siguientes categorías: abuso, consumo perjudicial, y dependencia.⁽¹²⁾

Existen tests psicométricos que se usan para el diagnóstico de alcoholismo, como ser AUDIT-C (Alcohol Use Disorder Identification Test-Consumption) y CAGE⁽⁴⁾ que permiten el cálculo de scores de manera de compararlos contra con valor de cutoff para el diagnóstico positivo y la valoración de la conducta a seguir.

AUDIT-C⁽¹³⁾ es un cuestionario que evalúa el consumo durante el último año mediante preguntas que exploran posibles síntomas de dependencia, consumo de riesgo y consumo problemático. El puntaje obtenido, por tanto, permite establecer los grupos de consumo no problemático, grupo de riesgo y de probable dependencia alcohólica.

El cuestionario CAGE⁽¹⁴⁾ está compuesto por cuatro preguntas a partir de las cuales se establece un score que se utiliza asimismo a modo de screening.

Los cuestionarios de screening han demostrado mejor performance para la detección de consumo problemático de alcohol que los tests de laboratorio.

Además de las consecuencias producidas por el consumo de alcohol per se, es importante destacar aquellas producidas por la cesación de su consumo. Resulta de orden destacar el Delirium Tremens, que también puede darse como complicación en una intoxicación por benzodiazepinas o barbitúricos, (aunque paradójicamente, las benzodiazepinas se utilizan como tratamiento paliativo en la abstinencia alcohólica para evitar esta situación), aparecen alucinaciones, temblor de miembros superiores, sobre todo en las manos, agitación, confusión mental, que a veces son precedidos de crisis convulsivas generalizadas, suele aparecer entre los 2 a 7 días de abstinencia. Sobre todo en personas con un consumo de entre 5 a 15 años. El delirium tremens tiene una mortalidad del 10% en pacientes no tratados y un 25% en pacientes con otras enfermedades concomitantes.

En cuanto al tratamiento, no se puede plantear un tratamiento genérico, universalizable para el alcoholismo. Lo ideal es elegir opciones terapéuticas adaptadas a las necesidades y situación del paciente, como se debe hacer en toda intervención de los trastornos adictivos, ya que los mismos son procesuales, y cuentan con fases de recaída y abstinencia, que implica un desafío

en el abordaje en este tipo de patologías. las cuales dependen también de la etapa en la que se encuentra la persona en relación a su problema, (teniendo en cuenta los estadios propuestos por Prochaska y Diclemente), realizando las intervenciones cuando las personas están lo mejor preparadas para llevarlas a cabo.

Toda intervención requiere un trabajo motivacional, previo a la intervención y mantenida en el tiempo una vez instaurada ésta. ⁽¹²⁾

La mayoría de los enolistas, no necesitará, al menos en un principio, programas intensos, sino que serán en general más efectivas intervenciones breves, que se desarrollan fundamentalmente en el primer nivel de atención. Son candidatos a estas intervenciones sobre todo varones y mujeres con un puntaje de Test AUDIT en 8 y 15, este puntaje se asocia a un consumo de riesgo pero también puede implicar un consumo de riesgo, aunque pueden haber pacientes con consumo perjudicial o dependencia con este patrón de consumo, o varones que consumen 280g más por semana o mujeres que consumen más de 140 g o más por semana. Las intervenciones breves sirven para los consumos de riesgo pero no para la dependencia. Estas intervenciones muestran una eficacia similar en ambos sexos y entre los diferentes grupos etarios, y parecen más eficaces cuanto menor es el riesgo, la evidencia sugiere que estas intervenciones son poco eficaces durante el embarazo. ⁽¹⁵⁾

En la mayoría de los abordajes de consumo problemático de sustancias en general, el objetivo suele ser el cese del consumo de forma absoluta, pero en el alcoholismo, una posibilidad en algunas ocasiones, o dependiendo del paciente, no se busca la abstinencia absoluta, sino que se pretende lograr un consumo moderado y controlado, por lo que esta opción debe de tenerse en cuenta, buscando de esta forma una reducción de daños frente a la imposibilidad del cese del consumo, o en ocasiones como un abordaje inicial, para de esta forma, evitar las crisis de abstinencia, la pérdida de pacientes del sistema sanitario, o las recaídas, con la frustración que genera eso en el paciente, planteando a futuro, la posibilidad de lograr una abstinencia definitiva, Se ha visto, y es importante mencionar, que este tipo de abordaje progresivo, rara vez consigue un cese definitivo.

Esta primera etapa en la intervención, previamente mencionada, se corresponde a la desintoxicación, y debe ser seguida por la fase de deshabitación, que implica la recuperación de un estilo de vida sano, previniendo recidivas. En esta etapa se puede hacer un abordaje psicoterapéutico y/o farmacológico, ya sea de forma concomitante o de manera excluyente. Farmacológicamente se pueden utilizar diferentes estrategias, sobre las cuales no profundizaremos, ya que exceden los objetivos de esta revisión, mencionaremos que pueden ser del tipo introductores, que generan una sensación subjetiva desagradable, símil resaca cuando se consume alcohol, para utilizar estos fármacos se requiere de un estricto control médico y

compromiso del paciente, además de que serán candidatos a este tratamiento los pacientes que cuenten con un buen soporte familiar y/o social, debido a los riesgos que tienen debido a su interacción con el alcohol. También se pueden utilizar Naltrexona o acamprosato, entre otros, que por diferentes mecanismos, disminuyen el deseo de beber alcohol.

Las medidas farmacológicas aumentan su efectividad considerablemente, cuando se instauran medidas psicoterapéuticas, sobre todo, del tipo cognitivo-conductual.⁽¹²⁾

Antecedentes Generales

El uso de pruebas de laboratorio es necesario para el diagnóstico y seguimiento de la terapia en pacientes con consumo problemático de alcohol.

Si bien se ha postulado la posibilidad de utilizar distintos biomarcadores, uno de los más promisorios de acuerdo a lo establecido en la bibliografía científica, es la Transferrina Deficiente en Carbohidratos (en adelante CDT).

Su aporte con fines diagnósticos y las limitaciones que puede tener en el uso así como su correlación con otros biomarcadores serán objeto de revisión del presente trabajo.

Antecedentes Específicos

El CDT es un biomarcador utilizado en el diagnóstico ^{(16) (17) (18)} y el seguimiento del consumo problemático de alcohol, por lo que comenzaremos definiendo lo que es biomarcador o marcador biológico. Biomarcadores son aquellas sustancias utilizadas como indicador de un estado biológico, que deben medirse objetivamente ya sea a nivel molecular, bioquímico o celular. Estos indican si el organismo ha estado expuesto a sustancias tóxicas y la magnitud de la respuesta del organismo al contaminante de forma ideal.

Los marcadores biológicos se clasifican en **indirectos y directos**.

Los **directos** son aquellos que desde el punto de vista toxicológico permiten medir el agente en cuestión, en este caso serían el reflejo de una alcoholización aguda. Entre estos se encuentran la concentración de alcohol en sangre (alcoholemia), la concentración de acetato en sangre, etil glucurónido (ETG) y sulfato de etilo en orina y la concentración de 5-hidroxitriptófano en orina. El ETG es formado en el hígado por la conjugación del etanol y Acido Glucurónico.

La conversión del OH a ETG se demostró recientemente y parece estar influenciada por la interacción de uridina-5 difosfoglucoronosil-transferasas y componentes nutricionales y se puede detectar en varios fluidos corporales, tejidos y pelo, hasta 36 horas post ingesta de alcohol

en sangre y hasta 5 días en orina. No profundizaremos en estos marcadores, porque escapan al objetivo de este estudio.

Los biomarcadores **indirectos**, son el reflejo del daño orgánico producido por el consumo de alcohol de forma crónica. Los más utilizados son las enzimas hepáticas gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), las transaminasas glutámico oxalacético (GOT o AST) y glutámico piruvato (GPT o ALAT), el volumen corpuscular medio (VCM) y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE).

Las alteraciones que presentan estos parámetros biológicos en el alcoholismo no son sino el reflejo de determinadas consecuencias sistémicas inducidas por el etanol.

GGT, es una enzima glicoproteica que se encuentra en las membranas celulares de numerosos tejidos, particularmente en los especializados en los mecanismos de absorción o secreción. En el hígado se encuentra en las membranas del hepatocito y en los microsomas de las células, especialmente en las situadas en los conductillos biliares. La actividad sérica de esta enzima, al menos en un sujeto normal, es de origen hepático.

GOT (AST) y GPT (ALT) son enzimas que transfieren grupos amino. La GOT está presente en orden decreciente en el hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y hematíes. En contraste, la GPT se encuentra en muy bajas concentraciones en otros tejidos, por lo tanto se la considera exclusivamente de origen hepático.

A nivel celular la GOT se encuentra en el citosol y en las mitocondrias, mientras que la GPT se halla principalmente en el citosol. La vitamina B6 (piridoxina) actúa como coenzima en el metabolismo de ambas enzimas, siendo la GPT más sensible a su déficit. Ambas enzimas son liberadas a la circulación al dañarse la membrana celular, no requiriendo la necrosis completa. De hecho hay poca correlación entre la necrosis hepatocelular y el nivel de transaminasas en muchas entidades.

ADE o Amplitud de distribución eritrocitaria es una medida de la variación en el volumen de los glóbulos rojos y aparece, junto a otros índices eritrocitarios, en un hemograma estándar. Por lo general, los glóbulos rojos de la sangre son de un tamaño estándar de aproximadamente 6-8 micrómetros de diámetro y poseen un volumen corpuscular medio (VCM) de 83 a 97 femtolitros. Ciertos trastornos causan una variación significativa en el tamaño celular y por tanto elevan el valor de la ADE. Los valores más altos de este parámetro indican mayor variación de tamaño. El aumento del VCM obedece a una acción directa del alcohol sobre la célula madre hematopoyética.

La lesión y muerte hepatocelular provocadas por el alcohol causan un incremento de la concentración sérica de transaminasas; se eleva predominantemente la GOT debido a que el alcohol propicia un déficit de fosfato de piridoxal (cofactor de la alanina aminotransferasa (ALT))

y ejerce una toxicidad más marcada sobre las mitocondrias, ubicación principal de la GOT, lo que permite la salida a la sangre de esta enzima; todo ello provoca un incremento del cociente GOT/GPT (Índice de Ritis). El incremento de la GGT se produce porque el alcohol es un potente inductor del sistema microsomal hepático, lugar de asiento fundamental de esta enzima.

Desde mediados de los años setenta se comenzó a estudiar y desarrollar un nuevo marcador biológico cuya concentración en el suero también aumenta en relación con el consumo crónico de alcohol: la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT, del inglés *carbohydrate deficient-transferrin*), que incluye isoformas de la transferrina que contienen menos de tres residuos de ácido siálico, de ahí que también se la conozca como disialo, monosialo y asialotransferrina. Las cuales se han encontrado incrementadas en LCR y suero de alcohólicos crónicos.

El CDT como marcador útil para el consumo excesivo de OH y para el seguimiento de la abstinencia, aunque el rendimiento del CDT para detectar consumo excesivo de alcohol aún no es el ideal.

La Transferrina es la proteína más importante vinculada al transporte del hierro en el organismo. Es sintetizada a nivel hepático y desde el punto de vista de su estructura química consiste en una cadena polipeptídica simple, dos sitios de unión de iones de hierro (uno en el extremo C terminal y otro en el extremo N terminal) y dos cadenas complejas de peptidoglicanos unidas al extremo N terminal. Cada molécula de transferrina une como máximo dos cationes hierro, preferentemente en su estado de oxidación +3.⁽¹⁸⁾

OBJETIVOS:

Revisar la literatura referente al marcador CDT y evaluar cuáles son los aportes y las limitaciones del mismo en el diagnóstico y el seguimiento del Alcoholismo.

METODOLOGÍA:

El presente trabajo, abarcado entre el período de abril a octubre del año 2017, consiste en una revisión sistemática descriptiva sobre el uso de la CDT como biomarcador de diagnóstico y seguimiento de alcoholismo crónico y sus posibles interferencias en los resultados. Se valorará el uso del CDT en comparación con los demás biomarcadores indirectos utilizados habitualmente en la práctica clínica.

En cuanto a la estrategia de búsqueda se incluirán artículos provenientes de MEDLINE, Pubmed, Lilacs, Timbó y Scielo, utilizando aquellos artículos con relevancia científica, relacionados al consumo de alcohol y específicamente aquellos que hagan referencia al CDT. Los términos de búsqueda incluyen el límite temporal de 20 años, debido a que este cohorte de tiempo coincide con los registros de literatura publicada respecto al biomarcador a estudiar, sin restricción de idioma, para aumentar la sensibilidad y evitar resultados erróneos.

En MEDLINE, se incluyeron artículos de libre acceso, y que no trataran únicamente del biomarcador CDT, ya que esto reduciría el material utilizado, fue amplia la utilización de artículos que abordaban el tema “ALCOHOLISMO CRÓNICO” o “ENFERMEDAD HEPÁTICA”, así como de otros biomarcadores.

En PubMed se realizó utilizando el nombre de cada biomarcador (glucoronido de etilo, sulfato de etilo, fosfatidiletanol, éster etílico de ácido graso y transferrina deficiente en carbohidratos) y el término “alcohol”. Además utilizamos “falsos negativos”

Como parte de la búsqueda accedimos a las páginas de los organismos estatales de contralor, como la página de la Junta Nacional de Drogas, o la del MSP, donde obtuvimos información sobre epidemiología y datos estadísticos.

Se utilizaron libros dirigidos a estudiantes de pregrado de la carrera de Doctor en Medicina, de la UdelaR, como el de Patología Forense y el de Psiquiatría para pre-gradados.

Como herramientas de búsqueda también se usó Google académico, sobre todo para los enfoques sociales y antropológicos del consumo de alcohol y de drogas en general y Mendeley para hacer las referencias bibliográficas de acuerdo a las normas de Vancouver.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Artículos científicos de no más de 20 años de elaboración, de acceso libre en la web, que hablan exclusivamente de CDT, o de otros biomarcadores que se compararan con la funcionalidad del CDT en el alcoholismo crónico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Los artículos que no cumplieron los requisitos anteriores, siendo estos los artículos con más de 20 años de publicación, artículos que entraban en los criterios temporales pero que en lo referente a la temática no aportan datos relevantes para la revisión, artículos que cumplían con la mayoría de los criterios de inclusión pero que no estaban disponibles en la web o de acceso restringido.

DISCUSIÓN de RESULTADOS:

Se han descrito varias circunstancias en las que los valores de CDT no concuerdan con el patrón de consumo de las personas, pudiendo estar elevados sin relación con el abuso de alcohol, o disminuidos a pesar del consumo. Se ha propuesto como posibles interferencias en el análisis en la bibliografía revisada:

1. Variantes genéticas de la transferrina. Hay 3 variantes genéticas, las tipos B, C y D, de los cuales la C es el más frecuente ⁽⁶⁾. Los resultados falsos positivos se dan con el fenotipo D, que tiene un punto isoeléctrico más alto que la transferrina C. Esta variante es rara en la población de raza blanca y es más frecuente en población negra, asiática y sudamericana. Este fenotipo afecta a menos del 1% de la población.

En un estudio se demostró que las mutaciones en la transferrina pueden alterar los métodos para diagnosticar el abuso crónico de alcohol dado que causan falsos positivos. Se realizaron exámenes de sangre a un paciente y se analizó con diversas técnicas (HPLC, isoelectric focusing, electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry, inmunoprecipitación y SDS-Page). Se vio aumentada la fracción disialo de la transferrina mientras que la fracción tetrasialo transferrina estaba descendida. Con una secuencia Sanger se reveló la mutación de la transferrina c.1889 A>C, borrando un lugar de glicosilación de transferrina y por lo tanto causando una elevación de los niveles de la disialo transferrina ⁽¹⁹⁾

También se han encontrado falsos negativos en la rarísima variante B de la transferrina, que se caracteriza por un punto isoeléctrico anormalmente bajo en comparación con la variante C.

Existen técnicas de medición de la CDT como la N-Látex que utilizan anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente las glicofomas de la transferrina que carecen de uno o ambos N-glicanos complejos. Se ha visto que esta técnica no es afectada por las variantes genéticas de la transferrina ⁽²⁰⁾

2. Errores congénitos del metabolismo de las glicoproteínas. Es el caso del síndrome de glicoproteínas deficiente en hidratos de carbono (CDG), grupo de enfermedades autosómicas recesivas cuya característica definitoria es un defecto de los hidratos de carbono en la molécula de transferrina.

La Deficiencia de fosfomanosa isomerasa puede ser subdiagnosticado cuando no tiene manifestaciones clínicas. Resultados de CDT pueden ser interpretados incorrectamente dado que los portadores de esta deficiencia aumenta el biomarcador, pudiéndose interpretar como un consumo excesivo de alcohol ⁽²¹⁾

3. Enfermedad hepática no alcohólica grave. Enfermedades como la cirrosis biliar primaria, el carcinoma hepatocelular o las hepatitis de origen viral pueden dar falsos positivos por

mecanismos no suficientemente aclarados. En algunos estudios, sin embargo, se ha observado que la CDT es un buen marcador de alcoholismo y está menos influido por enfermedades hepáticas que los marcadores habitualmente utilizados ⁽²²⁾. Las enfermedades hepáticas afectan los valores relativos, pero no absolutos de CDT⁽²⁰⁾, La técnica N-látex CDT ha demostrado que las patologías hepáticas no afectan los resultados absolutos del CDT, sí influyen en el resultado de %CDT.

4. Variaciones en el estado hormonal femenino. La transferrina es una proteína sensible a los esteroides. Los valores medios de CDT son significativamente más altos en el tercer trimestre de embarazo comparado con los valores del primer y segundo trimestre de gestación. De igual manera, la semana de gestación se correlaciona con los valores totales de transferrina.

El uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva también se han asociado con la alteración de los valores normales de CDT. Las mujeres pre menopáusicas producen valores de CDT significativamente más bajos que las mujeres menopáusicas ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾

Estas variaciones pueden contribuir a la disminución de la sensibilidad de la CDT como marcador de abuso de alcohol en las mujeres. En los estudios en los que se han investigado las diferencias entre sexos se han encontrado sensibilidades más bajas de los marcadores biológicos en las mujeres que en los varones ⁽²⁵⁾,⁽²⁶⁾. La sensibilidad de la CDT se sitúa en las mujeres en torno al 40-50% en la mayoría de los estudios. La baja sensibilidad para mujeres dependientes de alcohol se da en marcadores como la CDT, GGT y VCM, aunque algunos estudios señalan que el VCM es el mejor marcador biológico en mujeres ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ Las razones de estas diferencias por sexos están todavía por aclarar.

En mujeres embarazadas, la especificidad del CDT puede ser afectada por la edad gestacional avanzada. Cortes de CDT bajos (menores a 1,7%) pueden generar falsos positivos ⁽²⁹⁾

5. Homeostasis del hierro y la transferrina. Parece ser que el factor que más influye en el proceso bioquímico que incrementa la CDT sérica es la intensidad de la movilización del hierro desde el hígado, más que la reducción del hierro total del organismo. Se ha propuesto una relación entre la CDT sérica y la concentración de hierro. De Feo et al demostraron que los valores de CDT estaban claramente afectados por las concentraciones de hierro. Los valores de CDT son marcadamente afectados por el hierro corporal, personas con sobrecarga de hierro tienen un CDT significativamente menor que el normal, mientras que aquellos con reservas de hierro disminuidas tienen los niveles de CDT aumentados.⁽³⁰⁾

Algunos estudios han propuesto que el índice de masa corporal, variables asociadas con el síndrome metabólico y el hábito de fumar influyen en los resultados de CDT. La sensibilidad diagnóstica parece ser mayor en personas con normo peso que en obesos y en fumadores que en no fumadores. ⁽¹⁹⁾

La determinación de CDT involucra en sí misma un desafío metodológico ya que CDT y transferrina son inmunológicamente similares y se requieren metodologías que tengan la capacidad de separar una de otra⁽³⁾ Por lo tanto, a lo anteriormente descrito se suman las limitaciones que puedan tener los distintos test comerciales que se usan para el análisis, ya sea por los epítopes que reconocen en caso de ser inmunológicos o por la técnica de separación en función del punto isoeléctrico cuando se trata de test cromatográficos.

4. CONCLUSIONES:

Si bien CDT demuestra ser un buen marcador de seguimiento de consumo de alcohol, para el caso de su uso con fines diagnósticos parece presentar al día de hoy algunas limitaciones que pueden afectar su sensibilidad y especificidad y es necesario conocerlas. El uso concomitante de otros biomarcadores y de test psicométricos se presenta como una buena opción a seguir.

Es importante tener en cuenta que existen diversos métodos, formas de expresar los resultados del test y puntos de corte de los valores de CDT, siendo de gran necesidad la estandarización de los métodos para su análisis.

La falta de literatura e investigación a nivel regional, ha sido también una limitante. Por lo que podemos plantear como interesante perspectiva profundizar en la investigación al respecto con proyección nacional y regional. Actualmente está en desarrollo un proyecto de investigación sobre este biomarcador en pacientes que están siendo tratados en la UNITRA del Hospital de Clínicas, que entendemos puede aportar de manera significativa conocimientos en este tema.

Entre las alternativas a tener en cuenta para el manejo de los resultados de CDT obtenidos, se plantea la posibilidad de obtener una mejor aplicación mediante el cociente CDT/Transferrina total para eliminar el sesgo que introducen condiciones de Transferrina alteradas. Además es fundamental tener en cuenta los casos de pacientes con falla hepática y déficit global en la producción de proteínas, que darán un valor de CDT disminuido, o personas con alteraciones congénitas en la homeostasis férrica, donde también se observa una pérdida de correlación entre la elevación del biomarcador y el patrón de consumo.

Bibliografía:

1. Gabantxo K, Eusko Jaurlaritza. Antecedentes históricos, situación actual y tendencias de consumo. *Osasunaz* [Internet]. 2001;4:139–58. Available from: <http://www.euskomedia.org/PDFAnlt/osasunaz/04/04139158.pdf>
2. Álvarez J, Cabezas Peña M, Colom Farran J, Galán Labaca I, Gual i Solé A, Lizarbe Alonso V, et al. Prevención de los problemas derivados del Alcohol. 1a Conf prevención y promoción la salud en la práctica clínica en España [Internet]. 2007;133. Available from: <https://www.msssi.gob.es/alcoholJovenes/docs/prevencionProblemasAlcohol.pdf>
3. Alcoholismo CAP. PSQUIATRÍA PARA PREGRADOS .
4. Monteiro MG. Alcohol y salud publica en las Americas Un Caso Para La Accion. Organ Panam La Salud World Heal Organ [Internet]. 2007;64. Available from: [https://books.google.es/books/about/Alcohol_y_salud_publica_en_las_Americas.html?id=BzZYPAAACAAJ&redir_esc=y%0Awww.paho.org%0Ahttp://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/2834/Alcohol y Salud Pública en las Américas.pdf?sequence=1](https://books.google.es/books/about/Alcohol_y_salud_publica_en_las_Americas.html?id=BzZYPAAACAAJ&redir_esc=y%0Awww.paho.org%0Ahttp://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/2834/Alcohol%20y%20Salud%20P%C3%BAblica%20en%20las%20Am%C3%A9ricas.pdf?sequence=1)
5. Organización de los Estados Americanos. Drogas y Salud Pública. *El Probl las Drog en las Am Estud*. 2013;79.
6. Drogas CAPAY. Patología forense oficina del libro. cap: alcoholismo y drogas.
7. Junta Nacional de Drogas. 5a Encuesta Nacional sobre consumo de Drogas en Hogares. 2012;2011–3.
8. Jair E, Oliva D. *De Investigación*. 2007;17(45):184–94.
9. C o n s u m o d e T a b a c o , Alcohol y Otras Sustancias , en Jóvenes que asisten a la Enseñanza Media.
10. Rojas MJ. Abuso de drogas en adolescentes y jóvenes y vulnerabilidad familiar. *Cent Inf para la prevención del Abus Drog* [Internet]. 2013;106. Available from: https://www.unodc.org/documents/peruandecuador/Publicaciones/Publicaciones2014/LI BRO_ADOLESCENTES_SPAs_UNODC-CEDRO.pdf
11. Buning E, Gorgulho M, Melcop AG, O'Hare P, Peyraube R. Alcohol y Reducción del Daño. Un enfoque innovador para países en transición. 2004; Available from: http://www.infodrogas.gub.uy/html/publicaciones/docs/libro_icahe--alcohol_reduccion.pdf
12. Ochoa Mangado E, Madoz-Gúrpide A, Vicente Muelas N. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. *Med Segur Trab (Madr)*. 2009;55(214):26–40.
13. A emplenar pel metge. (2):2–4.
14. Ferreira L. Cuestionario CAGE Screening de alcoholismo. 2006;2. Available from: <http://www.meiga.info/escalas/cuestionariocage.pdf>
15. Anderson P, Gual L, J. C. Alcohol y atención primaria de la salud Alcohol y atención primaria de la salud. *Organ Panam La Salud*. 2008;274(1):3–148.
16. Losses D, Larger L. *HHS Public Access*. 2016;16(3):338–48.
17. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: A critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem*. 2001;47(1):13–27.
18. Nanau R, Neuman M. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions. *Biomolecules* [Internet]. 2015;5:1339–85. Available from: <http://www.mdpi.com/2218-273X/5/3/1339/>
19. Whitfield JB, Heath AC, Madden PAF, Michele L. Consumption. 2014;37(4):575–86.
20. Chrostek L, Cylwik B, Gruszewska E, Panasiuk A, Szmitkowski M. N-latex CDT results in liver diseases. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(4):428–32.
21. Helander A, Jaeken J, Matthijs G, Eggertsen G. Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clin Chim Acta*. 2014;431:15–8.
22. Madhubala V, Subhashree AR, Shanthi B. Serum carbohydrate deficient transferrin as a

- sensitive marker in diagnosing alcohol abuse: A case - Control study. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7(2):197–200.
23. Solomons HD. Carbohydrate deficient transferrin and alcoholism. *Germs.* 2012;2(2):75–8.
 24. Torrente MP, Freeman WM, Vrana KE. Protein biomarkers of alcohol abuse. 2013;9(4):425–36.
 25. McDonnell MG, Skalisky J, Leickly E, McPherson S, Battalio S, Nepom JR, et al. Using ethyl glucuronide in urine to detect light and heavy drinking in alcohol dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015;157:184–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.004>
 26. Kechagias S, Dernroth DN, Blomgren A, Hansson T, Isaksson A, Walther L, et al. Phosphatidylethanol compared with other blood tests as a biomarker of moderate alcohol consumption in healthy volunteers: A prospective randomized study. *Alcohol Alcohol.* 2015;50(4):399–406.
 27. Kalapatapu RK, Delucchi KL, Lasher BA, Vinogradov S, Batki SL. Alcohol use biomarkers predicting cognitive performance: a secondary analysis in veterans with alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Mil Med* [Internet]. 2013;178(9):974–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005546%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3815580>
 28. Walther L, de Bejczy A, L??f E, Hansson T, Andersson A, Guterstam J, et al. Phosphatidylethanol is Superior to Carbohydrate-Deficient Transferrin and ??-Glutamyltransferase as an Alcohol Marker and is a Reliable Estimate of Alcohol Consumption Level. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(11):2200–8.
 29. Bakhireva LN, Cano S, Rayburn WF, Savich RD, Leeman L, Anton RF, et al. Advanced gestational age increases serum carbohydrate-deficient transferrin levels in abstinent pregnant women. *Alcohol Alcohol.* 2012;47(6):683–7.
 30. Hela IC, Li AO, Relli IO. C a r b o h y d r a t e - D e f i c i e n t T r a n s f e r r i n , a S e n s i t i v e M a r k e r o f C h r o n i c A l c o h o l A b u s e , I s H i g h l y I n f l u e n c e d b y B o d y I r o n . 1997;5(m):658–63.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Anna Barindelli por su orientación para la realización del presente trabajo, su amabilidad y la gran disposición a la hora de compartir sus conocimientos.