



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**Interrelación entre el patrón de consumo de
alcohol y el perfil linfocitario en jóvenes**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

Karla Zaira Medina Avila

DIRECTOR DE TESIS:

Doctora Esperanza Gabriela Gutiérrez Reyes

2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MIS PADRES

María Loreto Avila Martínez

Carlos Alberto Medina Noriega

AGRADECIMIENTOS

El siguiente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM) de la Facultad de Medicina UNAM, con sede en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” bajo la dirección y asesoría de la Dra. Esperanza Gabriela Gutiérrez Reyes.

Agradezco a la Facultad de Psicología de la UNAM, a la Dra. Feggy Ostrosky Shejet así como al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y a la Dra. Adriana Díaz Anzaldúa, por la colaboración en este proyecto.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico otorgado.

A mis sinodales por el tiempo y recomendaciones a mi trabajo:

Dr. Rafael Villalobos Molina, Dr. Luis Ignacio Terrazas Valdés, Dr. David Kershenobich
Stalnikowitz y Dr. Joséln Hernández Ruíz.

Este trabajo fue subsidiado parcialmente por: Macroproyecto UNAM SDEI-PTID06-3.

DEDICATORIA

Este y todos los logros en mi vida están dedicados a mis padres quienes con su amor, esfuerzo y trabajo han guiado mi camino hasta ahora. Mamá gracias por todo lo que nos has dado, por ser fuerte, luchona, trabajadora, amorosa, divertida, una madre ejemplar. Gracias por hacerme una mujer independiente y alentarme cada día a ser una buena y mejor persona. A mi papá que siempre fue un ejemplo de hombre pero sobretodo de padre, TE AMO donde quiera que estés y espero que algún día nuestra energía se vuelva a unir.

A mi hermano Carlos Alberto Medina por ser un amigo, confidente, ser lo que yo no puedo ni podré ser, por aprender de nuestras diferencias, te quiero mucho.

A Jorge E. Medina Escalante por su amor, apoyo y comprensión durante este tiempo juntos *and nothing else matters*.

A toda mi familia, en especial a mis abuelitas la Sra. Paula Loreto Martínez Rodríguez y Sra. Evangelina Noriega Morales quienes han apoyado a mi madre en los momentos difíciles y nos criaron como sus hijos.

A mis Tías y Tíos: Agustina, Martha, Natividad, Alejandra, Francisco, Diego, Felipe y Daniel por su apoyo y confianza.

A mis primos: Adriana, Montse, Jacque, Axel, Diego, Gustavo, Andrés, Daniel, Miguel por todos esos momentos de diversión, tristeza y rudeza que nos caracterizaban, por todos los sueños cumplidos y los que están en camino. Chavos gracias por tratarme como una de ustedes ya que eso me llevó a no tener miedo en mi andar por la vida.

Al Sr. Manuel Godínez porque además de ser un gran amigo de la familia, amante de la buena música, nos ayudaste cuando lo necesitábamos, gracias.

A la Escuela Nacional Preparatoria No 8 “Miguel E. Shultz” donde inició el sueño de pertenecer a una de las mejores universidades del mundo y mi formación académica, donde conocí amigos, hermanos del alma: Lupita, Norma, Iliana, Gaby, Karina, Diana, Alita,

Misti, Gabitole, Nancy, Yako, Kike y Eunice, porque sin ustedes la prepa no hubiese sido la misma.

A la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, por ser otro hogar, por acogerme entre sus aulas y laboratorios para formarme como un profesional, por la educación recibida y por los amiguetos que ahí encontré: Oscar, Cinthya, Claudia, Normⁿ, Liliana, Andrea, Ivonne, Jonás, David, Omar.

A los chicos del INR: Anita, Julieta, Carmina, Carlos, Ricardo, Valentín por todos los buenísimos momentos que pasé con ustedes, de verdad los extraño ojalá nuestros caminos se vuelvan a encontrar.

A mi asesora la Dra. Gabriela Gutiérrez por su confianza, empeño en mi formación académica y profesional a lo largo de todo este tiempo, por sus enseñanzas, sugerencias, críticas y correcciones, gracias doctora por transmitirnos su entusiasmo y amor por la ciencia.

A mis queridos amigos y compañeros del HIPAM: Eduardo, Tania, Dorothy, Andrés y José Luis, gracias por los momentos en el laboratorio y fuera de él, por el trabajo en equipo, por los aciertos y errores.

Finalmente quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, nuestra máxima casa de estudios, porque siempre será un orgullo decir que soy Bióloga de la FES-Iztacala.

GOYA! ¡GOYA!

¡CACHUN, CACHUN, RA, RA!

¡CACHUN, CACHUN, RA, RA!

¡GOYA!

¡¡UNIVERSIDAD!!

ÍNDICE

1	GLOSARIO	8
2	INTRODUCCIÓN	10
3	MARCO TEÓRICO	12
3.1	Consumo de alcohol en el Mundo	12
3.2	Consumo de alcohol en México	14
3.3	Consumo de alcohol en Jóvenes Universitarios.....	17
3.4	Hígado	18
3.4.1	Estructura del hígado	19
3.4.2	Sinusoide Hepático	22
3.4.3	Circulación Hepática.....	23
3.4.4	Células Hepáticas	24
3.4.5	Función del hígado	26
3.4.6	Pruebas de función hepática	26
3.5	Alcohol	29
3.5.1	Efecto del alcohol sobre la membrana celular.....	30
3.5.2	Metabolismo del alcohol	32
3.5.3	Bebida estándar	34
3.5.4	Patrón de consumo del alcohol	34
3.5.5	Bebidas alcohólicas	38
3.6	Sistema inmunológico.....	38
3.6.1	Linfocitos	38
3.6.2	Linfocitos T	39
3.6.3	Linfocitos B	40
3.6.4	Linfocitos citolíticos o linfocitos NK	41
3.6.5	Células NKT.....	41
3.7	Citometría de flujo.....	41
4	ANTECEDENTES	44
5	JUSTIFICACIÓN	46

6	HIPÓTESIS.....	46
7	OBJETIVO GENERAL	46
8	OBJETIVOS PARTICULARES.....	47
9	MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
9.1	Población de estudio.....	47
9.2	Sujetos	47
9.3	Marcaje del perfil linfocitario o Inmunofenotipificación	47
9.4	Análisis por citometría de flujo	48
9.5	Análisis estadístico.....	48
10	RESULTADOS.....	48
11	DISCUSIÓN.....	57
12	CONCLUSIONES.....	64
13	REFERENCIAS	64
14	ANEXOS	73

1 GLOSARIO

°C: Grados Celsius

A: Abuso

ADH: Alcohol deshidrogenasa

ALC: Pacientes alcohólicos con cirrosis

ALDH: Aldehído Deshidrogenasa

ALT: Alaninoaminotransferasa

APC: Alococianina

AST: Aspartatoaminotransferasa

AUDIT: Test de Identificación de desórdenes derivados por el consumo de alcohol

AWLD: Pacientes alcohólicos sin enfermedad hepática

BCR: Receptor de células B

BHC: Biometría hemática

CIDI: Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, decima versión

CMH-I: Complejo mayor de histocompatibilidad tipo I

CMH-II: Complejo mayor de histocompatibilidad tipo II

CRDA: Consumo riesgoso y potencialmente dañino de alcohol

D: Dependencia

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

EHA: Enfermedad Hepática por Alcohol

EMCA: Escala Multidimensional de Craving de Alcohol

ENA: Encuesta Nacional de Adicciones

ENJ: Encuesta Nacional de Juventud

FasL: Ligando de Fas

FITC: Isocianato de fluoresceína

FSC: Forward Scatter, que mide la dispersión frontal de luz

GGT: Gamaglutamiltransferasa

HAA: Hemoglobina que forma aductos con el acetaldehído

Hb: Hemoglobina

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media

Hto: Hematocrito

Ig: Inmunoglobulinas

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

INF: Interferón

LDH: Deshidrogenasa Láctica

MEOS: Sistema Oxidativo Microsomal del Etanol

NAFLD: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

NIAAA: Instituto Nacional para el Abuso de Alcohol y Alcoholismo

NK: Células asesinas naturales

NKT: Células Natural Killer T

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAHO: Organización Panamericana de la Salud

PBS: Solución salina amortiguadora por fosfatos

PE: Ficoeritrina

PE-Cy5: Ficoeritrina-Cianina 5

PerCP: Proteína Clorofila Peridina

PFH: Pruebas de funcionamiento hepático

QS: Química sanguínea

R: Consumo riesgoso

SSC: Side Scatter, que mide la dispersión lateral

TCR: Receptor de células T

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

TP: Tiempo de protombina

TRAIL: Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF

TRITC: Isocianato de Tetrametil Rodamina

VGM: Volumen corpuscular medio

2 INTRODUCCIÓN

En México el consumo de alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública, ocasionando enfermedades relacionadas con su abuso tanto en el hígado como en otros órganos del cuerpo humano, también está asociado a múltiples problemas sociales como la mortalidad y morbilidad por delitos relacionados con violencia, accidentes de tránsito, el suicidio y el ausentismo en el trabajo, además de diversas problemáticas presentadas en el ámbito familiar (López-Jiménez J, 1998).

De acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Adicciones del 2008, la población mexicana no bebe diario y el patrón de consumo típico es de grandes cantidades por ocasión de consumo, tanto en hombres como en mujeres, siendo el grupo de edad de 18 a 29 años el que muestra los niveles más altos (ENA, 2008). Este grupo de edad reporta la bebida específica que consume, donde el primer lugar corresponde a la cerveza con un porcentaje del 45.6%, seguida de los destilados 29.3% y por último los vinos de mesa 12.7% (INEGI, 2006).

Actualmente los jóvenes se suman al grupo de consumidores que copian los modelos de la población adulta, en los que está asociado el consumo excesivo en una sola ocasión llegando a la embriaguez y para los cuales no existen normas que limiten el consumo en este grupo de edad (Medina-Mora et al, 2002). La frecuencia del consumo oscila entre menos de una vez al mes a diario (ENA, 2008) ya sea en reuniones familiares, fiestas, fines de semana etc.

Últimamente se ha reportado el fenotipo y la función de diferentes poblaciones celulares en sangre periférica de pacientes alcohólicos crónicos con ingesta activa de etanol pero sin enfermedad hepática (AWLD) y en sujetos con cirrosis alcohólica (ALD). Demostrando que pacientes con ingesta de etanol activa pero sin enfermedad hepática presentan un aumento de células T CD4+, CD8+ y células NK en sangre periférica; mientras que en sujetos con cirrosis hepática estuvo asociada con la disminución en el número y actividad

citotóxica de células NK. Estos resultados sugieren que los pacientes alcohólicos muestran diferentes cambios fenotípicos y funcionales en linfocitos citotóxicos de acuerdo a la presencia de enfermedad hepática alcohólica (Laso F et al, 2010).

Por otra parte, en ratas peripubertas comparan el efecto de un consumo discontinuo de una dieta líquida que contiene una cantidad moderada de alcohol (6.2%) con el consumo continuo y dieta control, determinando el porcentaje de las subpoblaciones linfocitarias de los nódulos submaxilares y bazo. Se obtuvo que con el consumo discontinuo de alcohol los valores medios de CD8+ y CD4+-CD8+ en el nódulo linfático y bazo disminuyeron, mientras que la relación CD4+/CD8+ aumentó; en el porcentaje de células T estas aumentaron, para el porcentaje de células B aumentaron en el bazo y en la relación T/B las células disminuyeron en el mismo. En las ratas con consumo continuo de alcohol los valores medios de CD8+ y CD4+-CD8+ en el bazo aumentaron. Estos resultados soportan la idea de que el consumo discontinuo y moderado de alcohol puede ser más perjudicial para el sistema inmune que un consumo continuo (Jiménez-Ortega et al, 2010).

De acuerdo a lo anterior y debido a que no se han realizado estudios en jóvenes de 18 a 29 años, que es la población que presenta un consumo de grandes cantidades por ocasión de consumo y es un grupo vulnerable a presentar dependencia al consumo de alcohol llegando a desarrollar Enfermedad Hepática por Alcohol (EHA). El objetivo de este estudio fue evaluar el patrón de consumo de alcohol y el perfil linfocitario en jóvenes consumidores de alcohol.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Consumo de alcohol en el Mundo

El consumo de alcohol forma parte de la vida cotidiana de muchas sociedades. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa al alcohol como una de las causas principales de morbilidad (Spanagel R, 2009) y mortalidad en los países industrializados, causando 2.5 millones de muertes cada año.

También causa daños que van más allá de la salud física y psíquica del bebedor. Una persona en estado de embriaguez puede lastimar a otros o ponerlos en peligro de sufrir accidentes de tránsito o actos de violencia, también puede perjudicar a sus compañeros de trabajo, familiares, amigos e incluso a extraños (OMS, 2011).

Las principales razones para el consumo de alcohol es que puede producir estados de ánimo tanto positivos como negativos a corto plazo, además de que presenta efectos para aliviar el estrés. Por lo tanto se considera que el alcohol es un incentivo que además de otros productos como el café o el té, es uno de los más importantes del mundo (Spanagel R, 2009).

Se conoce que el consumo de alcohol *per cápita* en Europa es de 10 litros de etanol puro al año en comparación con América del Norte que es de 8.5 litros por año y en México es de 1-3 litros por año (Spanagel, 2009).

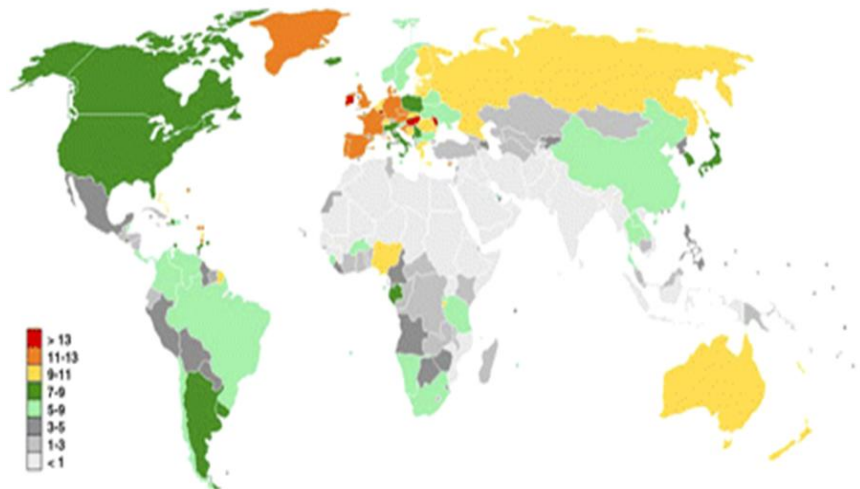


Figura 1. Consumo de alcohol *per cápita* en litros de etanol puro.

La OMS plantea que, el alcoholismo es un trastorno conductual crónico manifestado por ingestas repetidas de alcohol, que son excesivas respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad, que acaban interfiriendo en la salud o en funciones económicas

y sociales del bebedor, también se ha estimado que cerca de 140 millones de individuos alrededor del mundo han sido diagnosticados con dependencia alcohólica (OMS, 2003).

Existe una gran evidencia que indica que el consumo excesivo de alcohol afecta la salud (Rehm J et al, 2003). Estos efectos son complejos ya que dependen de varios factores separados pero relacionados, como el patrón de consumo (crónico o agudo), la cantidad que se consume (leve, moderada o excesiva), la frecuencia, el sexo del consumidor, la edad, el sistema u órgano (Goral J et al, 2008) entre otros.

Se sabe que el alcoholismo está asociado al establecimiento de diversas enfermedades en el sistema cardiovascular (miocardiopatía alcohólica), el páncreas (pancreatitis aguda y crónica), el sistema nervioso central (atrofia cerebral y cerebelosa, encefalopatías), en nervios periféricos (polineuropatía alcohólica), sistema musculo-esquelético (osteoporosis, miopatía alcohólica) y sobre el feto (síndrome alcohólico fetal); además de enfermedades psicoorgánicas (amnesia lacunar, demencia alcohólica), trastornos psicóticos (alucinosis, celotipia alcohólica) y otras enfermedades psiquiátricas como ansiedad y depresión (Soyka M et al, 2008; Estruch R, 2002; Rehm J et al, 2003).

Diversos estudios clínicos también han relacionado el alcoholismo crónico con mayor prevalencia de enfermedades infecciosas, especialmente infecciones del árbol respiratorio y tracto digestivo superior (Singal & Anand, 2007; Toth et al, 2004; Wilson & Saukkonen, 2004, Nelson & Kolls, 2002).

Sin embargo, el consumo de alcohol no es exclusivo de la población adulta, también se encuentra la población joven que se suma al grupo de consumidores en los que está asociado el consumo excesivo en una sola ocasión llegando a la embriaguez y para los cuales no existen “normas sociales” que están más relacionadas con ¿Quién puede beber? que hacia la moderación. En general la población tiene poca información sobre la cantidad de alcohol que inhabilita a las personas para ejecutar acciones concretas, a falta de aclaración de estas normas no hay un límite en el consumo en este grupo (Medina-Mora et al, 2002).

En 2011, la OMS reportó que unos 320,000 jóvenes entre los 15 y los 29 años de edad murieron por causas relacionadas con el alcohol, lo que representa 9% de la mortalidad en este grupo etario.

El consumo de alcohol entre los jóvenes universitarios ha sido identificado como un importante problema de salud que debe ser considerado por las autoridades.

Beber en el bachillerato y en la universidad se ha convertido en un ritual que los estudiantes ven a menudo como una parte integral de su experiencia en la educación.

Muchos estudiantes llegan a la universidad con hábitos de consumo establecidos, y el ambiente universitario puede agravar el problema.

Estas son algunas de las consecuencias del consumo de alcohol que reporta el Instituto Nacional para el Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA), en estudiantes universitarios de Estados Unidos:

- Muerte: Cada año, alrededor de 1,825 estudiantes universitarios mueren a causa de lesiones no intencionales relacionadas con el alcohol, incluyendo accidentes automovilísticos.
- Lesiones: Cada año, alrededor de 599,000 estudiantes son heridos involuntariamente bajo la influencia del alcohol.
- Asaltos: Cada año, alrededor de 696,000 estudiantes han sido asaltados por otro estudiante que ha estado bebiendo.
- Abuso sexual: Cada año, alrededor de 97,000 estudiantes son víctimas de abuso sexual o violación relacionada con el alcohol.
- Prácticas sexuales de riesgo: Cada año, alrededor de 400,000 estudiantes tuvieron relaciones sexuales sin protección, y más de 100,000 estudiantes informan haber estado demasiado intoxicados para recordar si dieron su consentimiento para tenerlas.
- Problemas académicos: Alrededor del 25% de los estudiantes universitarios afirmaron tener consecuencias académicas debido a su consumo de alcohol, incluyendo faltar a clases, en la realización de exámenes o trabajos teniendo como consecuencia calificaciones más bajas.
- Abuso de Alcohol y Dependencia: 19% de los estudiantes universitarios cumplieron con los criterios para el abuso o dependencia del alcohol, pero sólo el 5% de estos buscaron tratamiento.
- Conductores Ebrios: Cada año, alrededor de 3,360,000 estudiantes manejaron bajo la influencia del alcohol.
- Otras consecuencias: Estas incluyen los intentos de suicidio, problemas de salud, vandalismo, daños a la propiedad, y problemas con la policía (NIAAA, 2012).

El alcohol, además, constituye una droga de acceso al consumo de otras sustancias (Arévalo J et al, 1997; Comas D, 1994a).

3.2 Consumo de alcohol en México

El consumo de bebidas alcohólicas en el país data de la época precolombina (Medina-Mora et al., 2002), cuando se descubrió la forma de preparar bebidas alcohólicas fermentadas, como en otras partes del mundo. En los diversos códigos indígenas se

destaca la presencia de dioses de la bebida y de la embriaguez; sin embargo ante los problemas asociados a la ingestión de alcohol estos pueblos dictaron leyes muy severas, que iban desde un consejo hasta el repudio social de los alcohólicos, el encarcelamiento o la pena de muerte en casos de reincidencia (López A, 1994; Pérez R, 1983).

A partir de la conquista, se observó un consumo desmedido de numerosas bebidas alcohólicas que obligó a prohibir la mayoría. Sólo se tuvo licencia bajo ciertas condiciones para el consumo de pulque “curado”, el cual se extendió a varios sectores de la población especialmente entre los indígenas (Medina-Mora et al, 2002; Muñoz L, 2007).

En la actualidad el alcohol constituye la principal droga de adicción, con un costo elevado para la sociedad. De acuerdo a informes de la OMS, el alcohol se encuentra entre los tres primeros factores de riesgo de enfermedades en países como México y a su vez las afecciones por el consumo de alcohol figuran entre los 10 primeros trastornos de importancia (OMS, 2003).

En México la 5ª causa de mortalidad está relacionada con enfermedades del hígado, particularmente aquellas que están relacionadas directamente con el consumo de alcohol como la enfermedad hepática alcohólica donde hubo 12,003 defunciones. De acuerdo al sexo, en los hombres es la 5ª causa con 10,793 defunciones y en mujeres la 7ª con 1,208. Otra enfermedad que se encuentra entre las primeras causas de mortalidad es el síndrome de dependencia alcohólica en donde se reportaron 2,362 defunciones en los hombres (INEGI, 2010).

En México, el consumo de alcohol no se distribuye de forma homogénea en la población, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones 2008 (ENA, 2008), la población mexicana no bebe diario o casi diario; sin embargo, el consumo diario se ve aumentado con la edad, siendo más frecuente en hombres mayores de 50 años que en aquellos de entre 18 y 29 años. También existe una proporción de abstemios, principalmente en la población femenina.

La cerveza es la bebida de preferencia de la población mexicana, seguida de los destilados y en una porción menor el vino de mesa y las bebidas preparadas. El pulque es consumido por una pequeña parte de la población, sin embargo su consumo prevalece. El consumo de alcohol de 96° y de aguardiente es bajo.

El orden de preferencia por tipo de bebida es similar entre hombres y mujeres. La mayor diferencia entre sexos se observa en el consumo de aguardiente y alcohol de 96° (Figura 2). Sin embargo, este orden cambia en los adolescentes ya que prefieren bebidas preparadas, más que el vino; aunque las diferencias entre sexos son menores que en la

población mayor. En relación al consumo de pulque, aguardiente y alcohol de 96° se observa una mayor diferencia entre consumidores adolescentes (Figura 3).

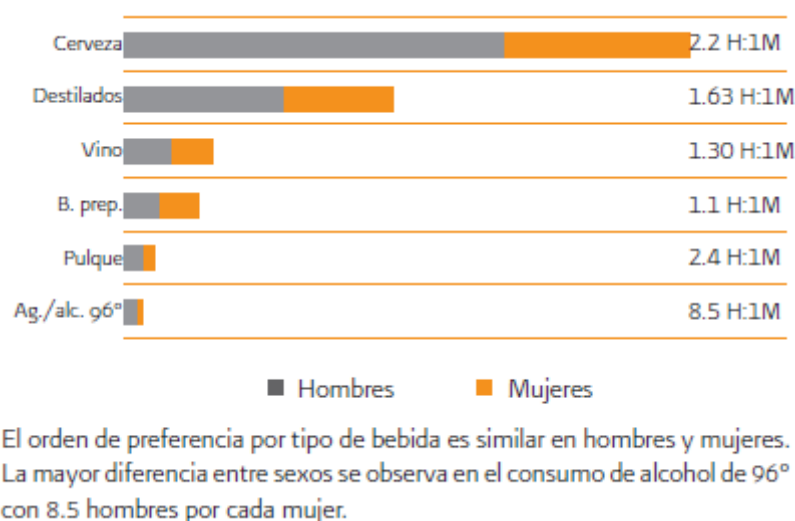


Figura 2. Proporción hombre-mujer (H-M) de bebida de preferencia (12-65 años). Tomado de ENA, 2008.

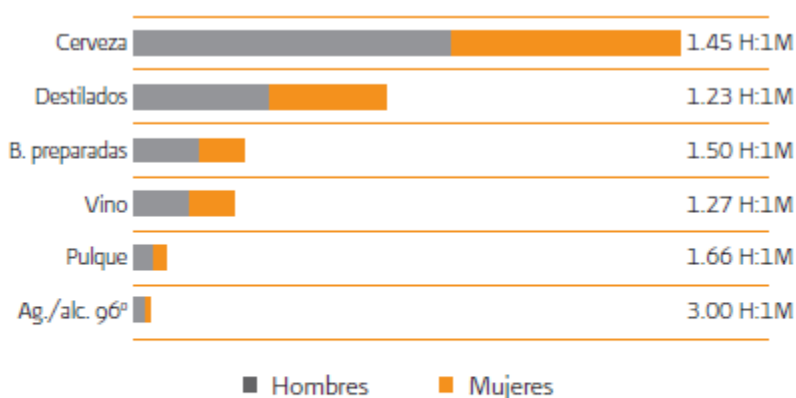


Figura 3. Proporción en adolescentes hombre-mujer (H-M) de bebida de preferencia (12-17 años). Tomado de ENA, 2008.

Las cifras de consumo por tipo de bebida varían según los grupos de edad, el mayor consumo de cerveza, destilados, vino y de bebidas preparadas ocurre entre los 18 y 29 años; el gusto por las bebidas preparadas disminuye después de los 29 años, mientras que el mayor consumo de pulque ocurre entre los 30 y 39 años. El consumo de aguardiente y alcohol de 96° se ve aumentado con la edad.

En la población mexicana el patrón de consumo es de grandes cantidades por ocasión. Casi 27 millones de mexicanos entre 12 y 65 años beben con este patrón y presentan frecuencias de consumo que oscilan entre menos de una vez al mes y diario; lo cual significa que aunque beban con poca frecuencia, cuando lo hacen ingieren grandes cantidades.

La proporción de la población que presenta abuso/dependencia al alcohol es muy elevada. Más de 4 millones de mexicanos cumple con los criterios para este trastorno; de estos, 3 y medio millones son hombres y poco más de medio millón son mujeres (ENA, 2008).

3.3 Consumo de alcohol en Jóvenes Universitarios

En nuestro país el consumo de alcohol se realiza en mayor cantidad por los jóvenes inscritos en educación superior. La Información publicada por el Observatorio Mexicano del Alcohol y Drogas indica que en 1982 la prevalencia de consumo de alcohol en una muestra de 1793 estudiantes de diferentes facultades de la UNAM fue de 86.6% (Quiroga A et al, 2003). Posteriormente, en el 2002, entre 1502 estudiantes de psicología dicha prevalencia fue de 90.1%. De manera más reciente, en una muestra que incluyó 678 estudiantes de la UNAM y de varias universidades privadas de la Ciudad de México, Mora-Ríos et al, reportaron una frecuencia de consumo de alcohol durante el último mes de 93.3% en los hombres y de 84.3% en las mujeres (Mora-Ríos J et al, 2005).

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Juventud (ENJ) 2010, aproximadamente el 58.7% de los hombres y 45.6% de mujeres de la población general, alguna vez en su vida han consumido bebidas alcohólicas, en comparación con 2005 el cambio porcentual más importante se presentó en las mujeres, que pasaron del 32.1% al 45.6% (ENJ, 2010).

Lo cual indica que la prevalencia del consumo de alcohol y los problemas relacionados es generalmente mayor en los estudiantes universitarios que entre los jóvenes de la misma edad que no son estudiantes.

Aproximadamente 4 millones de mexicanos beben grandes cantidades una vez a la semana o con mayor frecuencia lo que se llama usuarios consuetudinarios. Este tipo de consumo es más frecuente entre hombres que entre mujeres; sin embargo, esta manera de beber está aumentando entre los adolescentes (ENA, 2008; Medina-Mora et al, 2002).

En cuanto al consumo de alcohol que excede los niveles seguros para la salud (≥ 2 bebidas estándar al día en las mujeres, o ≥ 3 bebidas estándar al día en los hombres), el Observatorio Mexicano del Alcohol y Drogas describió que, en el 2002 el consumo de cinco o más copas por ocasión, al menos una vez durante el último mes, ocurrió en 23% de los estudiantes de psicología de la UNAM, afectando más frecuentemente a los hombres (32.0%) que a las mujeres (20.8%) (Quiroga et al, 2003). Posteriormente, Mora-

Ríos et al (2005), reportaron una prevalencia mayor de dicho consumo, encontrándolo en 68.0% de los hombres y 39.8% de las mujeres.

Aunque existen algunos problemas metodológicos y sesgos de selección potenciales en estas encuestas que dificultan su interpretación, sus resultados sugieren que el consumo de alcohol, particularmente el consumo riesgoso y potencialmente dañino, es común entre los estudiantes universitarios de la Ciudad de México (Díaz A et al, 2008).

El consumo riesgoso y potencialmente dañino de alcohol (CRDA) se define como: un patrón de consumo de bebidas embriagantes que colocan al sujeto en riesgo de desarrollar problemas de salud y/o que desemboca en complicaciones físicas y/o psicológicas (accidentes, victimización, violencia, dependencia al alcohol, cirrosis hepática, etc.). La prueba Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) desarrollada por la OMS, es actualmente el único instrumento diseñado específicamente para identificar el CRDA (Díaz A et al, 2008).

En México no se cuenta con estimaciones de CRDA en la población general o en poblaciones de estudiantes de educación superior; sin embargo, en un estudio que examinó con el AUDIT a 45117 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, se encontró que durante el último año el CRDA fue relativamente común entre los jóvenes derechohabientes en edad de recibir educación superior, reportando 17.9% y 22.5% de prevalencia en los grupos de 12-19 y de 20-24 años de edad, respectivamente (Morales-García et al, 2002).

Esta forma de beber se asocia con una proporción importante de problemas: las dificultades más frecuentes ocurren con la familia (10.8%), a continuación aparecen peleas (6%), problemas con la policía son menos frecuentes (3.7%), pero en una proporción importante (41.3%) se encontraron personas que fueron detenidas bajo los efectos del alcohol, los problemas laborales no son muy comunes (3.7%) y en una proporción aún menor los problemas derivaron en la pérdida del empleo o en la posibilidad de perderlo (1.4%). Los problemas con la familia son más frecuentes en los hombres, especialmente entre los mayores de edad. Como era de esperarse, la población que calificó para el trastorno abuso/dependencia tiene más problemas que aquella que no presenta este problema (ENA, 2008).

3.4 Hígado

El hígado es el órgano interno más grande en el cuerpo (Kuntz E. & Kuntz D., 2005). Se origina en la pared ventral del intestino anterior el día 18 de gestación. El peso promedio del hígado de individuos adultos es aproximadamente de 1400 ± 270 g, sin diferencias significativas con el género (Aguirre J, 2003). La superficie es lisa y brillante. El color es rojo

parduzco. Se localiza en el hipocondrio derecho y epigastrio, ajustándose a la superficie inferior del diafragma (Crouch J, 2000) (Figura 4).

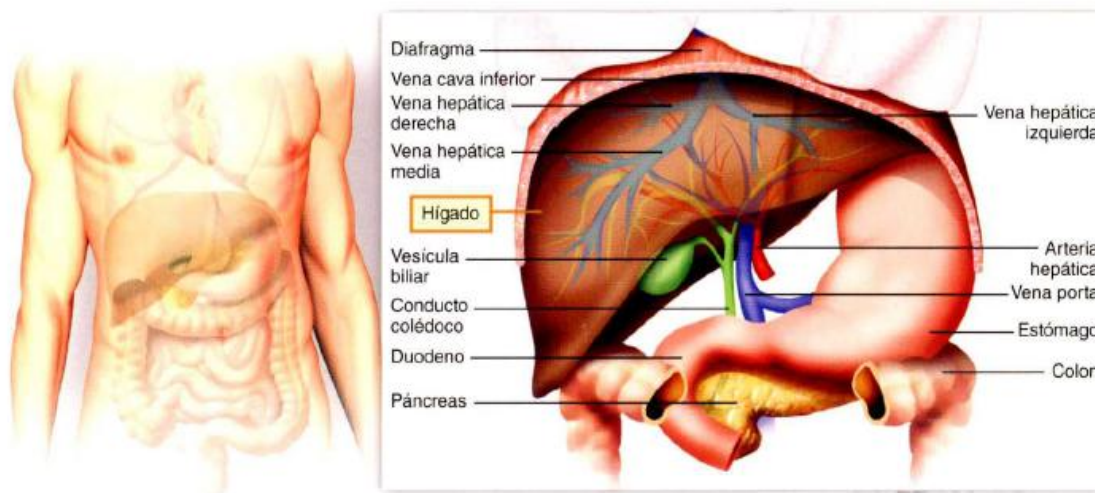


Figura 4. Localización del hígado en el cuerpo humano. Tomado de Mescher AL, 2010.

3.4.1 Estructura del hígado

De acuerdo a su distribución macroscópica, el hígado está formado por dos lóbulos principales, el derecho que es grande y el izquierdo que es pequeño. El lóbulo derecho además de ser el lóbulo principal, tiene dos pequeños lóbulos asociados a él. Estos son el lóbulo cuadrado, situado inferiormente y el posterior, el lóbulo caudado (Crouch J, 2000).

Los lóbulos derecho e izquierdo están separados por el ligamento falciforme, que fija al hígado a la pared anterior del abdomen y al diafragma. En el borde libre del ligamento falciforme esta el ligamento redondo del hígado. Sobre la superficie superior y posterior del hígado están dos hojas ampliamente separadas del ligamento coronario y a uno y otro lado, los ligamentos triangulares derecho e izquierdo que unen al hígado al diafragma (Figura5-A).

En la superficie interior del hígado entre los lóbulos cuadrado y caudado, se encuentra la vena portal, la arteria hepática, los nervios del hígado y los conductos hepáticos (Crouch J, 2000).

Los grandes conductos o vías biliares constan de dos conductos hepáticos, derecho e izquierdo, que vienen de los lóbulos mayores del hígado. Estos se unen en la puerta hepática para formar el conducto hepático común. El conducto hepático común entra en el omento menor, donde se une con el conducto cístico y continúa como el conducto colédoco que penetra al duodeno. El conducto cístico es el conducto de la vesícula biliar y ambos representan un divertículo del tracto biliar. La vesícula biliar es una estructura en

forma de pera situada en la superficie inferior del hígado, con su fondo inclinado hacia abajo y a la derecha. El cuerpo y cuello de la vesícula biliar están dirigidos hacia la izquierda, hacia arriba en dirección de la puerta hepática. El cuello forma una curva en forma de S y se continúa con el conducto cístico (Figura 5-B). El hígado está revestido por una capsula fibrosa de tejido conectivo llamado cápsula de Glisson (Eynard A et al, 2008).

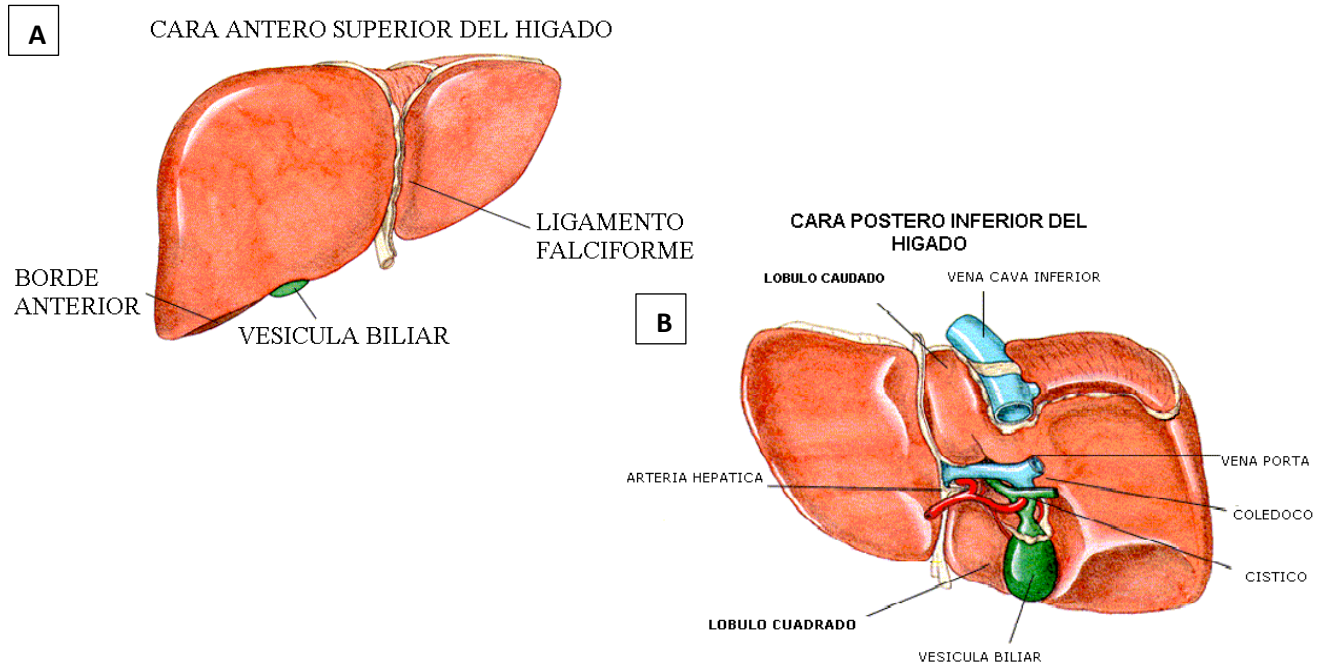


Figura 5. A) Vista antero superior del hígado. **B)** Cara postero-inferior del hígado. Tomado de la página web facmed.unam.mx

Microscópicamente, el parénquima hepático está constituido por láminas o placas de hepatocitos. Los hepatocitos que derivan del epitelio intestinal primitivo ocupan alrededor del 78% del volumen total del hígado (Aguirre J, 2003). El parénquima está segmentado en lobulillos hexagonales por un estroma de tejido conjuntivo reticular, que es escaso en el hígado humano (Eynard A et al, 2008).

Hay tres maneras de describir la estructura del hígado en términos de unidad funcional: El Lobulillo clásico, el Lobulillo portal y el Acino Hepático.

Lobulillo clásico: Está formado por cordones dobles de hepatocitos anastomosados que irradian desde una vena central hacia la periferia. Entre uno y otro cordón se encuentra un canal sinusoide, cuya pared es poco definida y que es perfundido con la mezcla de sangre arterial y portal. Cada lobulillo mide 2.0 X 0.7 mm. En el centro del lobulillo se encuentra la vénula hepática terminal o vena central, en donde los sinusoides drenan. En los ángulos del hexágono se encuentran la Triada portal que consiste en: Conducto biliar, vena portal y la arteria hepática (Ross M et al, 2008) (Figura 6).

Lobulillo Hepático Clásico

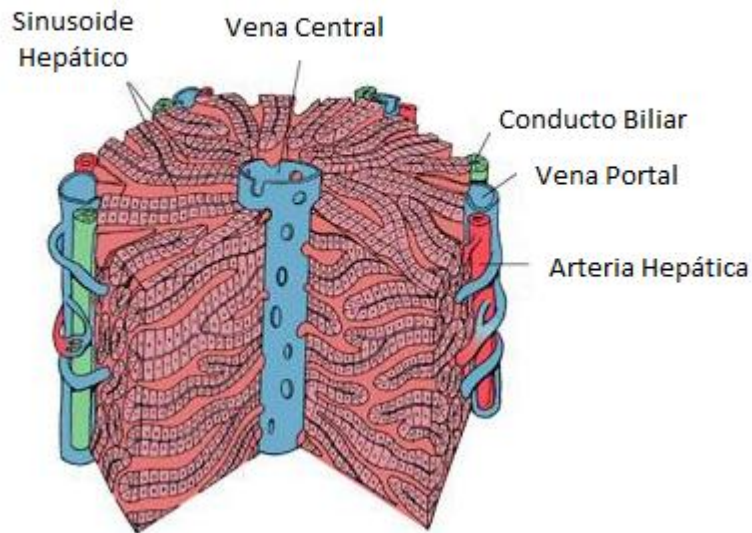


Figura 6. Lobulillo hepático clásico. Tomado de Ross M et al, 2008.

Lobulillo portal: La principal función exocrina del hígado es la secreción de bilis. En consecuencia, el eje morfológico del lobulillo portal es una región triangular cuyo centro es la Triada Portal, mientras que las venas centrales forman los puntos límite. Estas líneas definen un bloque de tejido más o menos triangular, que incluye porciones de 3 lobulillos clásicos que secretan la bilis drenada en su conducto biliar axial. Este concepto permite una descripción del parénquima hepático comparado con otras glándulas exocrinas (Kuntz E. & Kuntz D., 2005).

Acino Hepático: Definido como el área del parénquima hepático situado entre dos venas centrolobulillares, en cuyo eje central existe un espacio porta que contiene la vena porta terminal, un vaso arterial y conductos biliares pequeños. Las placas y cordones de acinos están en continuidad con los acinos vecinos en una estructura tridimensional. Se puede asumir que la línea divisoria entre los acinos es la vertiente de drenaje biliar, de manera tal que cada acino vacía su secreción biliar en el conducto biliar axial (Kershenobich D, 2005) (Figura 7).

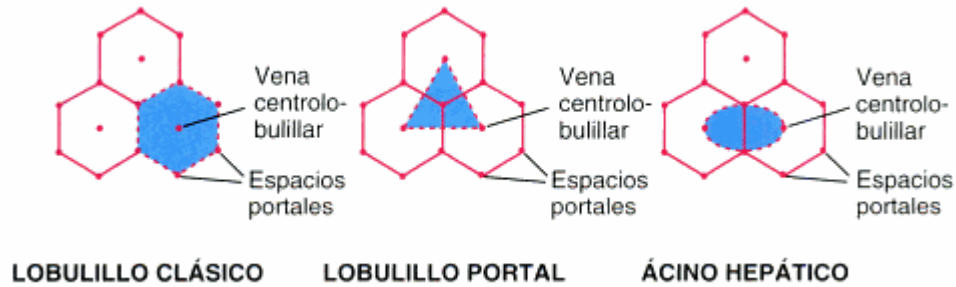


Figura 7. Comparación entre el lobulillo clásico, el lobulillo portal y el acino hepático. Tomado de Ross M et al, 2008.

El lobulillo clásico, el portal y el acino hepático no son conceptos incompatibles, sino interpretaciones complementarias, ya que en la compleja estructura y funciones del hígado, en salud y enfermedad, a veces conviene aplicar uno u otro de ellos (Eynard A et al, 2008).

3.4.2 Sinusoide Hepático

Los sinusoides se constituyen por una delgada y continua capa de células endoteliales aplanadas, por células de Kupffer, linfocitos y células perisinusoidales que las separan de la superficie del hepatocito.

Los sinusoides carecen de membrana basal verdadera, esto les facilita el intercambio de metabolitos entre la sangre y la célula hepática a través del espacio de Disse (Kershenobich D, 2005).

El espacio de Disse no es un espacio vacío, entre sus componentes tiene fibras de reticulina, nervios, células estelares. Asimismo, contiene colágenas tipos I, III, IV, VI y VIII, así como fibronectina, pequeñas cantidades de colágena tipo V, laminina, tenacina y proteoglicanos. Estos componentes de la matriz extracelular son esenciales para mantener el fenotipo y funciones específicas de los hepatocitos, así como de las células que cubren los sinusoides; además de modular distintos factores de crecimiento, la diferenciación celular y el almacenamiento de citocinas esenciales en la comunicación celular (Kershenobich D, 2005) (Figura 8).

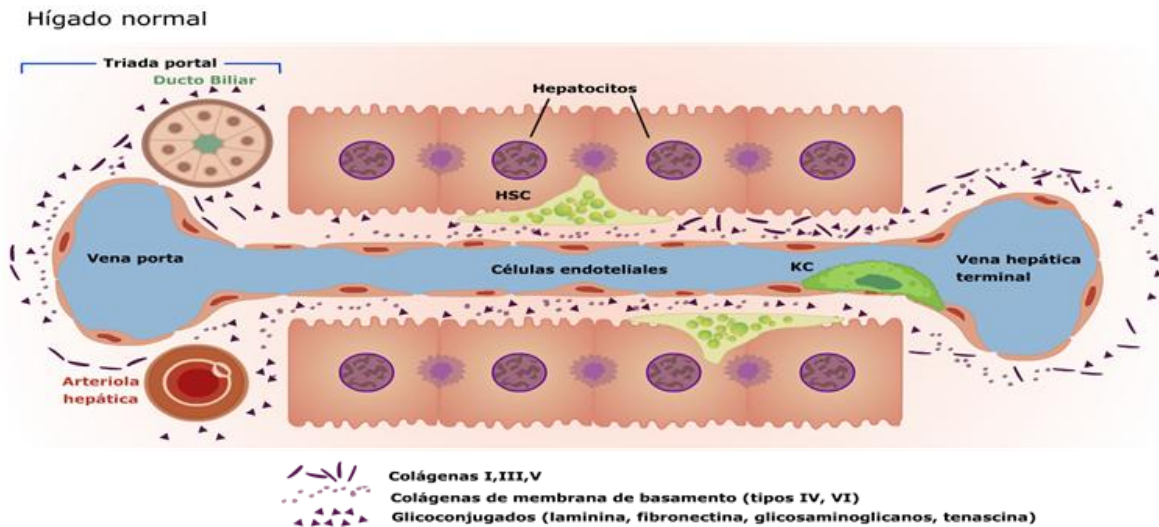


Figura 8. Sinusoides Hepático, disposición de células en un hígado normal. Tomado de Hernández-Gea & Friedman, 2011.

3.4.3 Circulación Hepática

El hígado cuenta con un doble sistema de aporte sanguíneo: recibe sangre a través de la vena porta, que la lleva de todo el sistema capilar del tubo digestivo, bazo, páncreas y vesícula y, en menor proporción, de la arteria hepática que es la rama del eje celiaco. Hay tres venas hepáticas mayores, la mediana y la izquierda se unen antes de entrar a la vena cava en 65 a 85% de los individuos. En 18% de los casos, dos venas hepáticas derechas drenan a la vena cava (Gal B et al, 2007).

Este aporte específico de la circulación esplácnica permite la conformación de circulación entero-hepática. Una vez en el lóbulo hepático, la sangre se dirige a las venas centrolobulillares, procedente de una rama terminal de la vena porta. En los sinusoides, el flujo es unidireccional, va desde los hepatocitos peri-portales hacia los centrolobulillares.

A este nivel, la circulación es variable y dependiente de esfínteres de entrada en el sinusoides; a la salida es controlada por la forma del sinusoides, según la zona del lobulillo y por la contribución de flujo arterial al inicio del sinusoides.

El flujo sanguíneo del parénquima hepático, depende en parte de un gradiente de presión que se establece entre la vena porta terminal y la vena hepática (Drucker R, 2005) (Figura 9).

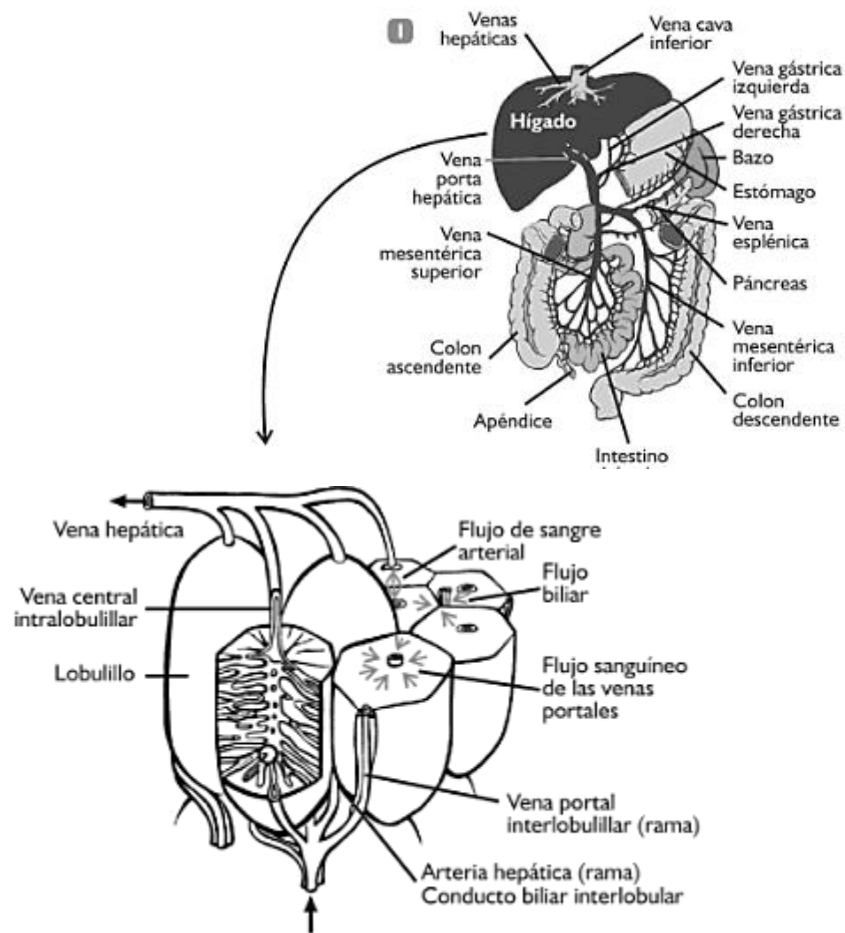


Figura 9. Circulación hepática. Tomado de Gal B. et al, 2007.

3.4.4 Células Hepáticas

Este órgano se compone de distintos tipos de células, entre las cuales destacan los hepatocitos, células endoteliales, células estelares, células de Kupffer y los linfocitos residentes dispuestos en un complejo esqueleto, con diversas formas estructurales y actividades metabólicas (Drucker R, 2005).

Hepatocito: es una célula que vive por tiempo prologado, más o menos 150 días, su mecanismo de regeneración es lento y controlado; sin embargo, posee la capacidad funcional de cambiar de una célula en estado quiescente (G0) a una célula en estado proliferativo, además puede parar de forma abrupta 7 a 10 días después, cuando el tejido es restablecido en su totalidad. El hepatocito es una célula muy activa si se toma en cuenta su metabolismo, por ello contiene un gran número de organelos indispensables para cumplir con esta función, 15% de su volumen es retículo endoplásmico, contiene más de 1,000 mitocondrias, aproximadamente 300 lisosomas, igual número de peroxisomas, cerca de 50 complejos de Golgi por célula y un citoesqueleto bien organizado (Drucker R, 2005).

Células endoteliales: son largas y aplanadas y el citoplasma tiene numerosas fenestraciones, a través de las cuales se comunican los sinusoides con el espacio de Disse. Participan en el transporte activo de sustancias, la coagulación, la fibrinólisis, la reacción inflamatoria, la respuesta inmunitaria, la regulación de la presión sanguínea, la angiogénesis y el metabolismo de los lípidos. Estas células tienen conexiones directas con terminaciones nerviosas y cuentan con procesos citoplásmicos que rodean más de dos sinusoides vecinos (Drucker R, 2005).

Células de Kupffer: son macrófagos móviles, con amplio potencial fagocítico y capacidad de producción de proteínas de fase aguda, citocinas y citotoxicidad mediada por activación de células T residentes. Estas derivan de médula ósea y viajan al hígado como monocitos, en el hígado se diferencian en macrófagos. Su vida media se estima entre 3 a 16 semanas. En condiciones normales, producen factores que previenen la proliferación y síntesis de colágena por las células estelares, asimismo previenen que se alcancen niveles elevados de endotoxinas en la sangre y parecen estar involucrados en la inducción del citocromo P-450 en los hepatocitos, incluida CYP2E1, enzima que participa en el metabolismo del alcohol y la formación de acetaldehído y radicales libres. Las células de Kupffer desempeñan una función crítica en los mecanismos de defensa del organismo y ayudan a mantener un microambiente que promueva la homeostasis inmunitaria y tolerancia a los antígenos (Drucker R, 2005).

El hígado contiene *Linfocitos intrahepáticos* que incluyen células T, células B, células NK y NKT, con una composición diferente a la encontrada en sangre. En la circulación, la mayoría de las células T expresan el receptor de células T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$); mientras que en el hígado las células T (TCR $\alpha\beta$) están presentes en número considerable, aunque representan menos de la mitad de la población de linfocitos hepáticos. Entre los linfocitos encontrados relativamente en abundancia en el hígado incluyen células T que expresan un segundo tipo de TCR, el receptor TCR $\gamma\delta$. Los linfocitos restantes comprenden principalmente células B (aprox 10%) en la circulación; mientras que en el hígado las células B representan del 3-6%. Las células NK en sangre comprenden del 10-15%, y en el hígado la población de NK está relativamente expandida, representando casi un tercio de los linfocitos hepáticos en el ratón 5-10% y en humanos 20-30% (Gao B et al, 2009). Por último se presenta otra subpoblación de linfocitos T que tienen receptores de TCR $\alpha\beta$ y marcadores de NK que son conocidos como células NKT. Esta subpoblación de linfocitos es menos frecuente en la circulación, mientras que el porcentaje en el hígado comprende del 10-25%. La población de linfocitos residentes en el hígado, en condiciones normales, participa más en labores de tolerancia que de inducción de inmunidad. En general, se considera que la habilidad del hígado para implementar una respuesta Th1/Th2 adecuada y la generación subsecuente de células T citotóxicas y de células B, pueden determinar si

un agente patógeno que llegue al hígado es eliminado o da lugar a una enfermedad (Gershwin M et al, 2007; Drucker R, 2005).

3.4.5 Función del hígado

El hígado regula los niveles sanguíneos de la mayoría de los compuestos químicos y excreta un producto llamado bilis, que ayuda a eliminar los productos de desecho del hígado. Toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa a través del hígado. El hígado procesa esta sangre y descompone los nutrientes y drogas en formas más fáciles de usar por el resto del cuerpo. Se han identificado más de 500 funciones vitales relacionadas con el hígado (Díaz J, 2003).

Entre las funciones más conocidas se incluyen las siguientes:

- a) La producción de bilis, que ayuda a eliminar los desechos y descomponer las grasas en el intestino delgado.
- b) Síntesis de proteínas plasmáticas (proteínas de fase aguda, albúmina, proteínas de unión a esteroides), factores de coagulación (fibrinógeno, protombina, proconvertina), lipoproteínas.
- c) Metabolismo de lípidos en producción de colesterol y proteínas específicas para el transporte de lípidos a través del cuerpo.
- d) Metabolismo de carbohidratos: La conversión del exceso de glucosa en glucógeno de almacenamiento (glucogénesis), que luego puede ser convertido nuevamente en glucosa (glucogenólisis) para la obtención de energía.
- e) Regulación de los niveles sanguíneos de aminoácidos (unidades formadoras de las proteínas) y otros compuestos químicos.
- f) Procesamiento de la hemoglobina para utilizar su contenido de hierro (el hígado almacena hierro).
- g) Conversión del amoníaco tóxico en urea (la urea es un producto final del metabolismo proteico y se excreta en la orina).
- h) Destoxificación de la sangre de compuestos activos como fármacos, hormonas, venenos y otras sustancias tóxicas.
- i) Regulación de la coagulación sanguínea.
- j) Resistencia a las infecciones mediante la producción de factores de inmunidad (citocinas proinflamatorias, quimiocinas) y la eliminación de bacterias del torrente sanguíneo.

3.4.6 Pruebas de función hepática

Las múltiples funciones del hígado (bioquímicas, sintéticas y excretoras) no permiten que un solo examen de laboratorio o panel de pruebas sea capaz de valorar por completo dichas funciones. Sin embargo, se cuenta con algunas pruebas bioquímicas para valorar el

funcionamiento del hígado de los pacientes con sospecha de enfermedad hepática o enfermedad establecida.

Este tipo de pruebas se conocen como pruebas de funcionamiento hepático (PFH), que se pueden considerar como marcadores de daño o disfunción hepatocelular y son pruebas fáciles de medir en laboratorio clínico.

Las PFH pueden sugerir la causa de la enfermedad hepática, estimar la gravedad del daño, ayudan a formular el pronóstico, evalúan la eficacia del tratamiento o pueden ser la primera indicación de enfermedad hepática subclínica.

Este grupo de pruebas bioquímicas tienen sensibilidad, especificidad y poder pronóstico.

Se pueden clasificar dentro de las siguientes categorías: **i)** Pruebas que reflejan lesión hepatocelular. **ii)** Pruebas que valoran la capacidad del hígado para transportar aniones orgánicos y depurar sustancias endógenas y exógenas de la circulación. **iii)** Pruebas para medir la capacidad detoxificadora del hígado. **iv)** Pruebas para determinar la función sintética del hígado. **v)** Otras pruebas (hepáticas o no) que contribuyen a establecer un diagnóstico más preciso de la enfermedad hepática.

i) Marcadores enzimáticos de daño hepatocelular: Estos incluyen Aminotransferasas (ALT y AST), Deshidrogenasa Láctica (LDH).

a) Aminotrasferasas: La enzima alanino aminotransferasa (ALT o TGP) y aspartato aminotransferasa (AST o TGO) son los indicadores de lesión hepática más utilizados y representan marcadores de necrosis. La ALT se localiza en el citosol de las células hepáticas, mientras que la AST puede encontrarse como iso-enzima mitocondrial o citosólica en varios tejidos, incluso corazón, musculo esquelético, riñón, cerebro e hígado.

Las elevaciones más altas de aminotransferasas se observan en hepatitis viral aguda, hepatitis isquémica y necrosis hepática inducida por fármacos. Los niveles enzimáticos reflejan la extensión de la necrosis, pero no se correlacionan con la progresión de la enfermedad.

Las elevaciones moderadas (3 a 20 veces su valor normal) se observan en los casos de hepatitis aguda o crónica, incluso hepatitis alcohólica.

Las elevaciones leves (menos de 3 veces su valor normal) se observan en los casos de sobrepeso, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis viral crónica. Puede encontrarse una elevación discreta en cirrosis, colestasis y neoplasias hepáticas (Méndez-Sánchez et al, 2003).

b) Deshidrogenasa láctica (LDH): A menudo se incluye en el panel bioquímico del hígado, pero posee poca especificidad diagnóstica para padecimientos hepáticos. La LDH tiene una amplia distribución tisular y pueden observarse niveles séricos elevados en caso de lesión en músculo cardíaco o esquelético, hemólisis, choque, infarto renal y daño hepático agudo o crónico (Méndez-Sánchez et al, 2003).

ii) Pruebas que valoran la capacidad del hígado para transportar aniones orgánicos y depurar sustancias endógenas y exógenas de la circulación.

a) Bilirrubina: La bilirrubina es el producto de la degradación de los glóbulos rojos. Su cuantificación en suero es importante para valorar la función hepática y puede efectuarse mediante detección fotométrica de los derivados, obtenidos por la reacción del citoplasma con el ión diazonio del ácido sulfanílico (llamada reacción de diazo o de Van der Bergh). Esta reacción permite separar la bilirrubina conjugada de otra que es soluble en lípidos, reaccionando de manera indirecta y representa la forma no conjugada de la bilirrubina.

La bilirrubina por sí misma es insoluble en agua y está unida con albúmina, por lo que no aparece en la orina. Los glucurónidos de la bilirrubina son solubles en agua y se detectan en la orina cuando los niveles plasmáticos están aumentados. Este método de cuantificación de bilirrubina no es del todo preciso: a niveles séricos bajos, la cuantificación de la bilirrubina directa por este método se sobre-estima, lo que puede resultar en interpretaciones erróneas de elevaciones de la bilirrubina no conjugada leves, como en el síndrome de Gilbert y la hemólisis.

Los niveles normales de bilirrubina sérica o plasmática se encuentran entre 3 y 5 $\mu\text{mol/L}$, siendo más altos en los hombres que en las mujeres. Los niveles que oscilan entre 17 y 70 $\mu\text{mol/L}$ pueden ser resultado de aumento en la producción de la bilirrubina, alteración en el transporte de bilirrubina a los hepatocitos o defectos en la conjugación. Aún en los casos de hemólisis grave, los niveles de bilirrubina sérica total rara vez exceden 70 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dl) cuando hay función hepática normal. Los niveles de bilirrubina entre 17 y 70 $\mu\text{mol/L}$ (1-5 mg/dl) o mayores se relacionan con anomalías en la función hepática y por lo general indican enfermedad hepática. El nivel sérico de bilirrubina es un factor pronóstico en la enfermedad hepática crónica, sobre todo en la cirrosis biliar primaria y otras enfermedades hepáticas colestásicas, así como en la insuficiencia hepática (Méndez-Sánchez et al, 2003).

iii) Pruebas para medir la capacidad detoxificadora del hígado: La función hepática puede valorarse también mediante sustancias que el hígado metaboliza de manera selectiva. Las que más se utilizan son la depuración de antipirina y la prueba de aliento de aminopirina

marcada. No obstante, se cuenta con pruebas adicionales como la depuración de la cafeína, la eliminación de la galactosa, la tasa de síntesis de urea y la formación de metabolitos de lidocaína. Cualquier sustancia que se seleccione como prueba no debe ser tóxica y ha de eliminarse de forma primaria por el hígado; asimismo la medición de la sustancia o metabolito tiene que ser simple y reproducible. En general, en cuanto a los agentes que poseen baja depuración hepática, esta depende más de la capacidad metabólica de ese órgano que del flujo sanguíneo. La mayor parte se metaboliza en las enzimas microsomales y los resultados reflejan la función microsomal hepática. En caso de sustancias que se unen con proteínas debe tomarse en cuenta la concentración y la fracción libre en plasma (Méndez-Sánchez et al, 2003).

iv) Pruebas para determinar la función sintética del hígado.

a) Albúmina: Es la proteína plasmática más importante sintetizada por el hígado y constituye un indicador usual de la función hepática. En adultos se sintetizan de 12 a 15 g a diario. La vida media de la albumina en suero es de alrededor de 20 días y su nivel no es un indicador confiable de síntesis proteica en enfermedad hepática aguda.

El descenso de la albumina en el proteinograma puede indicar la existencia y el grado de un déficit funcional hepatocelular, siempre que se excluyan otras causas como proteinuria, pérdida enteral, carencia exógena, malabsorción o enfermedad consuntiva. Una seroalbumina <3 g/100 ml indica insuficiencia hepatocelular luego de excluir las pérdidas y las carencias exógenas (Méndez-Sánchez et al, 2003).

b) Tiempo de protombina y factores de coagulación: El hígado sintetiza los factores de coagulación I (fibrinógeno), II (protombina), V, VII, IX y X. La mayor parte de estos factores está presente en exceso y las anomalías en la coagulación ocurren sólo cuando el hígado experimenta un empeoramiento sustancial de su habilidad para sintetizar estos factores.

El tiempo de protombina (TP) puede servir como indicador pronóstico en enfermedad hepatocelular aguda o crónica. En enfermedad hepatocelular aguda, un tiempo prolongado muy acentuado sugiere un incremento en la posibilidad de insuficiencia hepática fulminante; el pronóstico es en particular grave cuando el tiempo de protombina disminuye 10% de los valores control (Méndez-Sánchez et al, 2003).

3.5 Alcohol

El alcohol etílico o etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) es una molécula pequeña, poco polar, que químicamente pertenece al grupo de los alcoholes alifáticos de cadena corta y por lo tanto, interacciona fácilmente con grupos polares y no polares de componentes de membrana, con gran capacidad de difusión en medio acuoso, pero pobre en medio

lipídico. En condiciones normales de presión y temperatura se presenta como un líquido claro, incoloro, volátil, inflamable y muy hidrosoluble. Su aporte energético es de 7.1 Kcal/gr, sin aportar minerales, proteínas o vitaminas (Izquierdo M, 2002).

Además de usarse para la preparación de bebidas alcohólicas, el etanol se utiliza ampliamente en muchos sectores industriales y en el sector farmacéutico, como excipiente de algunos medicamentos y cosméticos, por ejemplo en la elaboración del alcohol antiséptico 70°, productos de tocador, etc. Por ser un disolvente se utiliza como anticongelante, además de ser un desinfectante debido a su potencial bactericida.

El alcohol puede ser obtenido por dos métodos principales: la fermentación anaeróbica de los azúcares y por un método sintético a partir del etileno (Téllez & Cote, 2006).

3.5.1 Efecto del alcohol sobre la membrana celular

Hace más de 100 años, se documentó acerca de la correlación existente entre la solubilidad en lípidos de una serie de compuestos y su capacidad para inducir anestesia. Lo que sugirió un mecanismo en donde el alcohol actúa por "disolución" en la membrana celular, alterando la fluidez y por lo tanto su función (Wood G et al, 1989). Singer y Nicolson en 1972, demostraron que las membranas celulares están formadas por una bicapa lipídica que sirve de esqueleto a las proteínas que están unidas a la membrana. Estas proteínas tienen una actividad biológica al actuar como receptores, enzimas o canales iónicos, por lo que cambios en el estado de fluidez normal de la membrana pueden alterar la orientación o conformación de las glicoproteínas y glicolípidos anclados a ella y de este modo alterar la función. Esto solo ha sido demostrado en modelos *In vitro* donde se expone a la membrana a cantidades agudas o crónicas de etanol (Doyle K et al, 1990).

Actualmente esta idea ha sido refinada y han surgido objeciones a todos estos mecanismos propuestos.

Este interés comenzó a partir de la idea acerca de la acción directa del alcohol sobre las proteínas, para explicar sus efectos en el sistema nervioso central. Donde los resultados indican que los receptores GABA están asociados a los "lipid rafts" o balsas lipídicas (Jung S et al, 2005; Dalskov S et al, 2005).

Las balsas lipídicas, también llamadas dominios resistentes a detergentes, son microdominios de membrana caracterizados por su insolubilidad en detergentes no iónicos (a temperaturas frías) y enriquecidos en colesterol y esfingomiélin. Estos se extienden desde unos pocos a cientos de nanómetros de diámetro representando el 50% de la membrana celular. Ciertas proteínas residen preferentemente en las balsas, mientras que otras son reclutadas o excluidas tras la activación celular. En general se cree

que las balsas lipídicas proporcionan plataformas para la formación de complejos de receptores, su internalización y la activación de vías de señalización, lo que facilita la activación celular.

Las balsas lipídicas no se habían caracterizado cuando la mayoría de la evidencia experimental fue obtenida para evaluar la hipótesis de que el alcohol produce efectos biológicos, principalmente en la interacción con los lípidos de membrana (Helms J & Zurzolo C, 2004; Kabouridis P, 2006; Goral J et al, 2008).

Szabo G et al propusieron una hipótesis sobre los mecanismos de acción del alcohol en la señalización celular, los cuales deberían incluir posiblemente una acción directa sobre las proteínas, las interacciones no específicas con componentes lipídicos y la interrupción de las interacciones proteína-lípido; donde cualquiera de estos podrían limitar la entrada o salida de componentes del receptor hacia y desde las balsas lipídicas, pudiendo evitar el montaje óptimo de un receptor.

Se ha mencionado que el alcohol puede actuar sobre las proteínas de membrana mediante la interrupción de las interacciones proteína-lípido. Si esto ocurre específicamente en las balsas lipídicas, el movimiento de las proteínas en o fuera de ellas, que es normalmente parte de la señalización a través del receptor de varios tipos, pueden verse afectados negativamente. Hay pruebas de que la adaptación neurológica (tolerancia) para la administración crónica de alcohol se asocia con aumento de colesterol en las membranas celulares, y las balsas lipídicas se enriquecen en colesterol en comparación con el resto de la membrana.

Es posible que algún tipo de adaptación de membrana a la exposición crónica al alcohol (tales como incorporación en el aumento del colesterol), podría explicar los efectos reportados para la exposición crónica y aguda con respecto a la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas y las respuestas inflamatorias.

La exposición crónica al alcohol está asociada con un mayor riesgo de infección pero, paradójicamente, también a un mayor riesgo de procesos inflamatorios tales como la hepatitis alcohólica en el hígado; en parte, esto puede reflejar un equilibrio entre los efectos anti-inflamatorios del alcohol y los efectos proinflamatorios de bacterias que entran en la circulación, debido al aumento de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, también hay pruebas de que las células obtenidas de animales expuestos a tratamiento crónico con alcohol son más sensibles a estímulos inflamatorios, como el LPS, que las células de los animales no tratados (Szabo G & Mandrekar P, 2009).

Cabe señalar que los efectos de la exposición crónica del alcohol sobre el sistema inmune pueden ser persistentes, y mecanismos como el aumento en la producción de especies

reactivas de oxígeno y el daño celular causado por el acetaldehído, han sido implicados en los efectos del alcohol sobre el sistema inmune.

Algunos efectos de la exposición crónica de alcohol sobre las células del sistema inmune duran mucho más tiempo, lo que indica que estos efectos son poco probables la consecuencia de alteraciones a corto plazo en las balsas lipídicas. Sugiriendo que la inhibición de la señalización por alcohol es, probablemente, un mecanismo más importante en la exposición aguda que en la crónica (Szabo G et al, 2007).

3.5.2 Metabolismo del alcohol

El alcohol ingerido por vía oral se adsorbe en el estómago aproximadamente 20%, luego ingresa al intestino delgado donde se adsorbe el 80% que llega a torrente sanguíneo. También puede adsorberse a través de la piel o por la vía inhalatoria (Gao B et al, 2008).

La velocidad de absorción del alcohol determina la magnitud de sus concentraciones plasmáticas, así como la intensidad y duración de sus efectos farmacológicos. Esta velocidad va a depender de varios factores, es más rápida si se administra en ayunas o con el estómago vacío al beber y más lenta en presencia de alimentos (Izquierdo M, 2002).

La concentración de alcohol en la bebida también influye, la absorción es más rápida cuando el porcentaje de alcohol va del 20-30%, en comparación con bebidas del 3-10%. El consumo de bebidas que contienen gas carbónico (por ejemplo cava o vino con gas, destilados con bebidas carbonatadas) aumenta la velocidad de absorción (García E et al, 2003; Paston A, 2005; Fleming M et al, 2006).

Siendo una molécula muy hidrosoluble, el alcohol es distribuido de la sangre a los tejidos y líquidos en proporción a su contenido relativo de agua. La concentración de etanol en un tejido depende del contenido relativo de agua del tejido, alcanzando rápidamente el equilibrio con la concentración de etanol en el plasma.

El alcohol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90%) y en muy pequeñas cantidades en otros tejidos, entre un 2-10% del etanol se elimina sin metabolizar y por vías accesorias, a través de la respiración, orina y sudor (García E et al, 2003; Informe comisión clínica, 2007).

La mayor parte del alcohol se transforma en acetaldehído por 3 enzimas:

1. Alcohol deshidrogenasa (ADH). Esta enzima se encuentra principalmente en el citosol de los hepatocitos. En personas no alcohólicas el 90-95% de la oxidación del etanol se realiza por medio de esta enzima. La dotación enzimática de ADH es limitada, lo que explica que exista una capacidad fija para metabolizar el alcohol,

que se calcula en unos 8-10 g/hora. Cuando se satura esta cantidad, el sistema se ve saturado lo que implica que el alcohol se acumule al no poder metabolizarse.

2. Sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS). Es un sistema enzimático presente en los microsomas hepáticos dependiente del citocromo P-450. Siendo una vía inducible tras la ingesta masiva de alcohol, si la vía principal es insuficiente. En bebedores moderados contribuye de forma marginal a la oxidación de alcohol (5-10%); mientras que en bebedores crónicos puede inducirse y llegar a representar hasta un 25% de la capacidad oxidativa total. Esta vía es relevante como fuente de interacciones farmacológicas, ya que algunos fármacos son metabolizados por ella y compiten con el etanol.
3. Sistema catalasa-peroxidasa. Este sistema es inducible tras la ingesta de alcohol, es muy activo a nivel del cerebro pero depende del peróxido de oxígeno presente en los peroxisomas y su contribución al metabolismo del alcohol es mínimo (Aragón C et al, 2002; Edenberg J, 2007).

Por último, la enzima Aldehído Deshidrogenasa (ALDH) convierte al acetaldehído en acetato, el cual pasa a torrente sanguíneo y a los tejidos donde es incorporado al Ciclo de Krebs en forma de Acetil Coenzima A, posteriormente es metabolizado a dióxido de carbono (CO₂) y agua, pudiendo ser eliminado fácilmente (Figura 10).

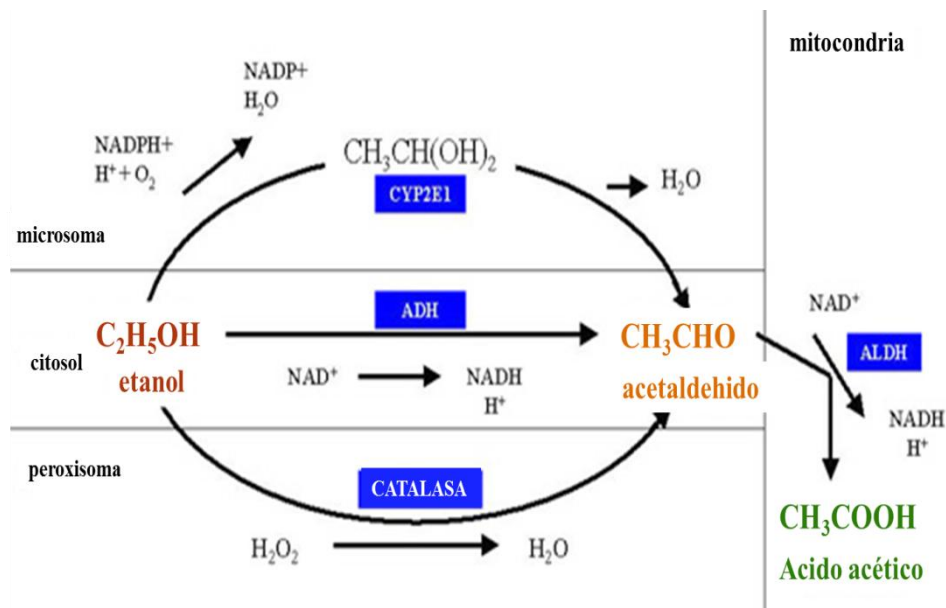


Figura 10. Metabolismo del alcohol. Tomado de Zakhari S, 2006.

Las diferencias en la capacidad del metabolismo del etanol dependen de la isoforma de las enzimas metabolizadoras presentes, que varía de acuerdo a la carga genética de cada individuo.

3.5.3 Bebida estándar

Una Bebida estándar es cualquier bebida que contiene aproximadamente 14 gramos de alcohol puro (aproximadamente 0.6 onzas líquidas o 1.2 cucharadas) (NIAAA, 2012) (Figura 11).








<p>12 oz. de cerveza</p>  <p>~5% alcohol</p> <p>12 oz. 355 ml</p>	<p>8-9 oz. licor de malta 8.5 oz. servidas en 12 oz. que de estar el vaso lleno, sostendría aproximadamente 1.5 bebidas estándar de licor de malta</p>  <p>~7% alcohol</p> <p>8.5 oz. 250 ml</p>	<p>5 oz. de vino de mesa</p>  <p>~12% alcohol</p> <p>5 oz. 148 ml</p>	<p>3-4 oz. de vino fortificado (como jerez o porto) se muestra 3.5 oz.</p>  <p>~17% alcohol</p> <p>3.5 oz. 103 ml</p>	<p>2-3 oz. de cordial, licor o aperitivo se muestra 2.5 oz.</p>  <p>~24% alcohol</p> <p>2.5 oz. 74 ml</p>	<p>1.5 oz. de brandy (una medida de 1.5 oz.)</p>  <p>~40% alcohol</p> <p>1.5 oz. 44 ml</p>	<p>1.5 oz. de alcohol (una medida de ginebra, vodka whisky al 80-proof = 40% alcohol, etc.) Mostrado directamente y en un vaso de whisky con hielo para mostrar el nivel antes de añadir el mezclador*</p>  <p>~40% alcohol</p> <p>1.5 oz. 44 ml</p>
--	---	--	---	---	---	---

Figura 11. Equivalentes de una bebida estándar según el NIAAA (Medidas en ml-aprox.). Tomado de NIAAA

Desde el punto de vista sanitario tiene mayor relevancia determinar los gramos de alcohol absoluto ingeridos. Para realizar este cálculo se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de alcohol} = (\text{G}^\circ \times \text{ml} \times 0.8) / 100$$

Donde:

G°= Graduación alcohólica de la bebida, la cual se puede visualizar en la etiqueta de la misma.

ml= Cantidad de bebida consumida expresada en mililitros.

0.8= Peso específico del alcohol.

3.5.4 Patrón de consumo del alcohol

Una serie de estudios han demostrado que el consumo moderado de alcohol se asocia con una mejor salud cardiovascular, en comparación con los bebedores abstemios o los bebedores fuertes, reduciendo el riesgo de ataques cardíacos, enfermedad coronaria, aterosclerosis, etc (Szabo & Mandrekar, 2009).

A pesar de los beneficios y los riesgos asociados, en los últimos años el consumo de alcohol ha cobrado atención de los investigadores y público en general (Guo & Ren, 2010).

Sin embargo en la literatura se ha tratado de establecer definiciones como: Consumo moderado, excesivo, riesgoso, dependencia para poder identificar el patrón de consumo.

Según la OMS, Consumo Moderado es un término impreciso difícil de definir, porque significa cosas diferentes para las personas. El término suele confundirse con el “consumo social”; sin embargo, este tipo de consumo no está necesariamente libre de problemas.

Consumo moderado de alcohol es el patrón de consumo en el que se emplean cantidades de alcohol que no causan problemas a la salud (NIAAA, 2012). Este consumo es el equivalente a 1 copa al día para una mujer y 1-2 copas para el hombre; en personas mayores a 65 años la cantidad es de menos de dos bebidas diarias.

El *Consumo Riesgoso* es el patrón de consumo de alcohol que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para el consumidor o para los demás. El patrón de consumo riesgoso es importante para la salud pública, a pesar que el individuo no haya experimentado aún ningún trastorno (Babor T et al, 1994).

El *Consumo Excesivo* es cuando aumenta o causa el riesgo de padecer problemas relacionados con este, o complica el manejo de otros problemas de salud. De acuerdo al número de bebidas, se considera excesivo la ingesta de más de 4 bebidas estándar en un día o más de 14 a la semana en hombres, y 3 o más bebidas al día o más de 7 a la semana en mujeres (NIAAA, 2012).

El *“Binge Drinking”* es el consumo de alcohol en gran cantidad por ocasión (Charles J et al, 2011). En 2004 el NIAAA lo definió como el patrón de consumo de alcohol con el que se alcanza una concentración de alcohol en sangre de 0.08 gr o más, esto corresponde a consumir 5 o más tragos en los hombres o 4 o más bebidas en las mujeres, en dos horas (Courtney E et al, 2009).

El *Abuso* se caracteriza por un trastorno desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, ocurrido en un periodo de 12 meses. Está expresado por uno o más de los siguientes puntos:

- 1) Consumo recurrente de sustancias que da lugar a encubrir obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa.
- 2) Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (conducir o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).

- 3) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (arrestos por comportamiento inadecuado debido a la sustancia).
- 4) Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.
- 5) Los síntomas no cumplen los criterios para la dependencia de sustancias (Courtney et al, 2009, DSM-IV).

La *Dependencia* se caracteriza como un patrón desadaptativo de consumo del uso de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo ocurrido en algún periodo continuado de 12 meses. Está expresado por 3 o más de los siguientes puntos:

- 1) Tolerancia: Definida como la necesidad de cantidades crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado o por el efecto disminuido con el uso constante de la misma cantidad de sustancia.
- 2) Abstinencia: Definida como el síndrome de abstinencia característico para la sustancia o la toma de la misma sustancia, o una muy parecida para aliviar los síntomas.
- 3) Toma de la sustancia en mayores cantidades durante un periodo más largo del que inicialmente se pretende.
- 4) Deseo persistente o nulos esfuerzos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
- 5) Empleo de mucho tiempo en la obtención, en el consumo o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
- 6) Abandono o reducción de actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo.
- 7) Consumo continuo de la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos persistentes, que parecen causados por la sustancia (Courtney et al, 2009, DSM-IV).

Existen diversos instrumentos de estudio para identificar el consumo del alcohol. La mayoría son muy sensibles para detectar problemas avanzados de alcoholismo, pero son menos confiables para identificar las etapas iniciales del consumo de alcohol. Dentro de estos tenemos el AUDIT, CIDI y CRAVING, que a continuación se describen:

3.5.4.1 AUDIT

En 1982 la OMS diseñó un instrumento de screening simple llamado Test de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT, por sus siglas en inglés) para identificar personas cuyo consumo de alcohol se ha convertido en un problema de salud,

ya sea porque el consumo entrañe riesgos o daños a la salud, o bien dependencia. El AUDIT consta de 10 preguntas que abordan el consumo, frecuencia e intensidad del consumo, las cuales están seleccionadas con base en su reproducibilidad y correlación. Cada pregunta tiene de 3 a 5 opciones. A cada opción se le da un valor numérico partiendo del 0 y en orden progresivo hasta 2 o 4 puntos. La sumatoria de los puntos en cada pregunta da como resultado el índice de la escala de AUDIT, con un máximo de 40 puntos. Con el fin de caracterizar el consumo de alcohol, la OMS sugirió como punto de corte 8 puntos. Se considera consumo seguro o normal de alcohol cuando el puntaje del AUDIT es ≤ 8 . El AUDIT es un cuestionario frecuentemente utilizado y aplicado por su capacidad para medir el consumo de alcohol, dada su alta sensibilidad (92%) y especificidad (94%). En estudios de seguimiento se ha probado su capacidad predictiva de problemas médicos, trastornos sociales e incluso mortalidad, relacionados con el consumo de alcohol (Morales- García J., et al 2002, Babor et al, 2001).

3.5.4.2 CIDI

Documento diseñado para ser utilizado para la evaluación de los trastornos mentales de acuerdo a las definiciones y los criterios de la CIE-10 y DSM-IV. Está diseñado para usarse en estudios epidemiológicos y transculturales, así como para fines clínicos y de investigación.

El CIDI permite al investigador: Medir la prevalencia de los trastornos mentales, medir la gravedad de estos trastornos, determinar la carga de estos, evaluar el uso de servicios, evaluar el uso de medicamento en el tratamiento, evaluar que se trata, que no se trata y cuales son las barreras para el tratamiento.

En el CIDI se evalúan los siguientes trastornos: Ansiedad, pánico, estrés, estado de ánimo, aquellos que comparten una característica de los problemas con el control de los impulsos y los relacionados con el uso de sustancias (abuso, dependencia de alcohol, abuso y dependencia de drogas) (Caraveo-Anduaga J et al, 1999).

3.5.4.3 E.M.C.A.

El Craving está considerado uno de los obstáculos más importantes para la recuperación de los pacientes alcohólicos y uno de los factores que contribuyen a la cronicidad de la dependencia. El craving es experiencia subjetiva del deseo intenso de beber, o de necesidad imperiosa de autoadministrarse determinada sustancia adictiva. Es considerado como un fenómeno psicobiológico en el que inciden aspectos emocionales, conductuales y de personalidad, que resulta difícil de evaluar o medir debido a que es un fenómeno subjetivo multidimensional complejo (Guardia J et al, 2004).

3.5.5 Bebidas alcohólicas

El alcohol es el componente principal de las bebidas alcohólicas, aunque se encuentra en diferentes cantidades.

De acuerdo a su elaboración se pueden clasificar en dos tipos:

Bebidas fermentadas: Es el producto resultante de la fermentación, principalmente alcohólica, de materias primas de origen vegetal como caña de azúcar, mieles incristalizables, jarabe de glucosa, jarabe de fructosa, cereales, frutas, tubérculos, entre otras, y su graduación alcohólica se encuentra entre 5 y 15%. Ejemplo: Cerveza, Vino, Sidra, Cava, Pulque.

Bebidas destiladas: Es el producto de la destilación de líquidos obtenidos mediante fermentación alcohólica y que deben contener las sustancias secundarias formadas durante la fermentación, siendo características de cada bebida, y que por lo tanto son susceptibles de ser añejadas o maduradas. Su graduación alcohólica se encuentra entre 15 y 47%. Ejemplo: Tequila, Whisky, Coñac, Ron, Ginebra, Anís, Aguardiente (NOM-142-SSA1-1995).

3.6 Sistema inmunológico

Los resultados obtenidos en diversos estudios establecen que el abuso del alcohol, el “binge drinking”, el consumo moderado o excesivo, pero sobre todo el consumo crónico, están asociados con pérdida de la inmunocompetencia, donde se ve afectada tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Esta pérdida puede ser parcialmente responsable del aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas y tumores. Estos cambios en el sistema inmune incluyen pérdida o redistribución de las células de sangre periférica, del bazo, los ganglios periféricos, el timo y la médula ósea, lo que genera un desbalance entre las subpoblaciones linfocitarias; aunque se ha reportado que la mayoría de las células que se pierden del bazo parecen ser células B y células T. Otros estudios sugieren que las células que disminuyen son las células mononucleares. Sin embargo, aun se desconoce la razón de este desbalance, lo cual no solo es importante a nivel de la defensa inmune sino que también puede tener un efecto sobre el hígado. Lo anterior ha sido determinado en humanos y en diferentes animales (Arteel G, 2008; Goral J et al, 2008; Helm R et al, 1996; Jerrels T et al, 1992).

3.6.1 Linfocitos

Son células derivadas del progenitor linfoide común de la médula ósea, da lugar a los linfocitos específicos para antígeno del sistema inmune adaptativo, y a un tipo de linfocito que corresponde a la presencia de infección, pero no es específico para antígeno el cual es considerado parte del sistema inmune innato.

Los linfocitos que no se han activado por medio de antígeno se conocen como linfocitos vírgenes o *naïve*; los que han encontrado su antígeno, se han activado y se han diferenciado más hacia linfocitos funcionales, que se conocen como linfocitos efectores.

Hay distintos tipos de linfocitos, los linfocitos B (Células B), los linfocitos T (Células T) y los linfocitos citolíticos naturales (Células NK), cada uno con diferentes funciones en el sistema inmune (Abbas & Lichtman, 2006).

3.6.2 Linfocitos T

Mediadores de la inmunidad celular, reciben este nombre debido a que sus precursores proceden de la médula ósea, pero migran y maduran en el timo. Se diferencian de los linfocitos B y de las NK por poseer un receptor especial en la superficie de la membrana, llamado Receptor de Células T (TCR).

Existen varios tipos de linfocitos T, cada uno con una función distintiva:

Linfocitos T citotóxicos CD8+: Son células encargadas de las funciones efectoras de la inmunidad celular, mediante la interacción péptido-complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH-I); reconocen células infectadas por el patógeno destruyéndolas y segregando una serie de moléculas como perforina, granzima y FasL, que van a conducir a la apoptosis de la célula blanco.

Linfocitos T cooperadores CD4+: Células que se encargan de iniciar la cascada de la respuesta inmune, que es coordinada mediante la interacción péptido-complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CHM-II). Cuando se activan los linfocitos CD4+ se especializan, diferenciándose a su vez en linfocitos efectores, los cuales se van a distinguir por el tipo de citocinas que producen:

Th1: Que migran a los tejidos infectados y colaboran en la activación de los macrófagos, ya que los Th1 segregan INF- γ ; los Th1 son importantes en la defensa frente a los microorganismos intracelulares y la inflamación.

Th2: Que permanecen sobre todo en los tejidos linfoides y colaboran en la activación de los linfocitos B; estos segregan principalmente IL-4 e IL-5. Los Th2 son importantes en las reacciones alérgicas y en la defensa frente a parásitos.

Th17: Denominadas así porque segregan IL-17, además de IL-22; son los principales mediadores de las reacciones alérgicas y parecen estar implicados en el desarrollo de diferentes enfermedades como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

La diferenciación en alguno de estos tres tipos celulares no es al azar, sino que va a depender de los estímulos que reciba el linfocito CD4 cuando contacte un antígeno.

Linfocitos T de memoria: Son células generadas después de la activación de los linfocitos T, por exposición a un antígeno extraño (patógeno). Tienen periodo de vida largo, son funcionalmente activos pudiendo circular durante meses o años manteniéndose preparados para responder a nuevas exposiciones del mismo antígeno.

Linfocitos T reguladores: Son células que inhiben las respuestas inmunológicas secretando citocinas inmunodepresoras como IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). También se han asociado con la eliminación de la inmunidad mediada por células al final de las reacciones inmunes, así como en la eliminación de células auto-reactivas que escaparon al proceso de selección negativa en el timo (Gershwin M et al, 2007).

3.6.3 Linfocitos B

Los linfocitos B son las células mediadoras de la inmunidad humoral capaces de producir anticuerpos. Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la capacidad infecciosa de los microorganismos y los elimina mediante diferentes mecanismos efectores.

Los linfocitos B se originan en la médula ósea donde maduran, durante su desarrollo adquieren receptores específicos para antígenos, el receptor de las células B se conoce como Receptor de célula B (BCR); una vez que han completado la maduración, entran a torrente sanguíneo como linfocitos vírgenes maduros. Cuando el linfocito es estimulado por el antígeno, se une al BCR y prolifera diferenciándose en célula efectora, cuya función es eliminar el antígeno. Los linfocitos B se diferencian en células que sintetizan y secretan anticuerpos de forma activa, llamadas células plasmáticas. Sin embargo, una parte de la progenie de linfocitos B estimulados por antígenos se diferencia en células de memoria, cuya función radica en producir respuestas rápidas y de mayor intensidad ante una subsiguiente exposición al antígeno. Los linfocitos B de memoria expresan ciertas clases de Ig de membrana, como IgG, IgE o IgA. Los linfocitos B vírgenes migran hacia los folículos de los ganglios linfáticos utilizando L-selectina y CXCR5. Durante la activación, los linfocitos B pierden la activación de CXCR5 y salen de los folículos hacia las zonas T de los órganos linfáticos. Los linfocitos B activados expresan integrinas y las utilizan para migrar hacia tejidos periféricos. Algunas células plasmáticas migran hacia la médula ósea, otras permanecen en los órganos linfáticos y los anticuerpos que se sintetizan pasan a la circulación y entran en contacto con antígenos por todo el cuerpo (Abbas & Lichtman, 2006; Murphy K et al, 2009).

3.6.4 Linfocitos citolíticos o linfocitos NK

Las células asesinas naturales o Natural Killer (NK) son linfocitos grandes con abundantes gránulos citoplasmáticos, que tienen la capacidad de reconocer o eliminar células anormales como las tumorales o las infectadas por virus, sin la necesidad de inmunización o activación previa. Esto se debe a su capacidad destructora que puede ser directa, dada por la liberación de gránulos citolíticos hacia la superficie de la célula blanco unida, donde las proteínas efectoras que contienen penetran en la membrana celular e inducen apoptosis, o la mediada por anticuerpos, gracias a la presencia del receptor CD16 en su membrana (Murphy K et al 2009; Batallas Z et al 2012).

De cualquier modo, la muerte por linfocitos citolíticos se desencadena por receptores invariables que reconocen componentes en la superficie de las células infectadas y su función en la defensa yace en las fases tempranas de infección (Murphy K et al, 2009).

Fenotípicamente las células NK se pueden identificar como linfocitos CD3-, CD56+, CD16+, marcadores que definen este grupo celular (Gao B et al, 2009).

Las células NK juegan un papel fundamental en el paso de una respuesta inmune innata a una adquirida, ya que intervienen regulando otras poblaciones celulares, así como en la maduración de otras células (Murphy K et al, 2009).

3.6.5 Células NKT

Las células NKT se encuentran en el timo y en órganos linfoides periféricos. Dichas células expresan una cadena α de receptor de células T invariable, pareada con una de tres cadenas β diferentes, y tienen la capacidad de reconocer antígenos glucolípidos presentados por la molécula CD1. La principal respuesta de las células T NK parece ser la secreción rápida de citocinas, entre ellas IL-4, IL-10 e IFN- γ , y se cree que tales células pueden tener una función principalmente reguladora. El análisis por citometría de flujo han detectado una población de células que expresan marcadores de NK como CD56 y de células T CD3 (Murphy K et al, 2009; Gao B et al 2009).

3.7 Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica de análisis celular multiparamétrico, cuyo fundamento es hacer pasar una suspensión de partículas (células, núcleos, cromosomas, mitocondrias) alineadas y de una en una por delante de un haz de laser focalizado. El impacto de cada partícula con el rayo de luz produce señales que corresponden a diferentes parámetros de la célula y que son obtenidos por distintos detectores. Estos convierten dichas señales en señales electrónicas que posteriormente serán digitalizadas para medir simultáneamente varios parámetros en una misma partícula (Figura 12).

Estos parámetros son:

1. Parámetros relacionados con características intrínsecas de la célula, como su tamaño y la complejidad de su núcleo y citoplasma (morfológicas).
2. Parámetros relacionados con características antigénicas de cada célula (inmunofenotipo).

Las señales producidas por la interacción de las células con el haz de luz son de dos tipos:

1. **Señales de dispersión:** La dispersión resulta de la interacción de la luz con una partícula que produce un cambio de dirección (no de longitud de onda) radial en el espacio. Las características morfológicas que determinan la dispersión de la luz son el tamaño celular, la membrana, el núcleo y el material granular al interior de la célula, llamado complejidad.

En el citómetro de flujo se miden dos fracciones de dispersión:

- La luz dispersada en ángulo cónico pequeño (0-10°) que casi coincide con la dirección de la luz incidente, llamada FSC (Forward Scatter). Es una medida proporcional al tamaño de la partícula que produce la dispersión.
- La luz dispersada en ángulo recto llamada SSC (Side Scatter). Es proporcional a la complejidad de la estructura interna de la partícula.

Señales de fluorescencia: Un fluorocromo es una molécula química que adsorbe la luz a una determinada longitud de onda (energía) y emite a una longitud superior (menor energía). El espectro de adsorción o de excitación es el rango sobre el que un fluorocromo adsorbe luz y el espectro de emisión es el rango sobre el que un fluorocromo emite luz. Cuando un fluorocromo interacciona con la luz de excitación procedente del laser, emite energía radiante dependiendo del laser que se disponga. Los fluorocromos utilizados deberán ser capaces de ser excitados a esta longitud de onda, además de emitir en longitudes lo más lejanas posible entre ellas. Los citómetros de flujo permiten detectar señales de fluorescencia procedentes de complejos Antígeno/Anticuerpo marcados con un fluorocromo y situados en una célula, siendo la cantidad de señal de fluorescencia emitida igual a la proporción de la cantidad de componentes fluorescentes de la partícula. La intensidad de fluorescencia depende del fluorocromo utilizado, ya que hay unos que emiten con mayor intensidad que otros. Los más utilizados son (figura 13):

-FITC: Se excita con luz azul a 490nm y emite a 514nm.

-PE: Se excita a 480nm pero no es su máximo (565nm) y emite a 578nm.

- PerCP: Se excita a 488nm y emite a 675nm.
- TRITC: Se excita a 540nm y emite a 570nm.
- PE-Cy5: Se excita a 620nm y emite a 650nm.
- APC: Se excita a 635nm y emite a 670nm.

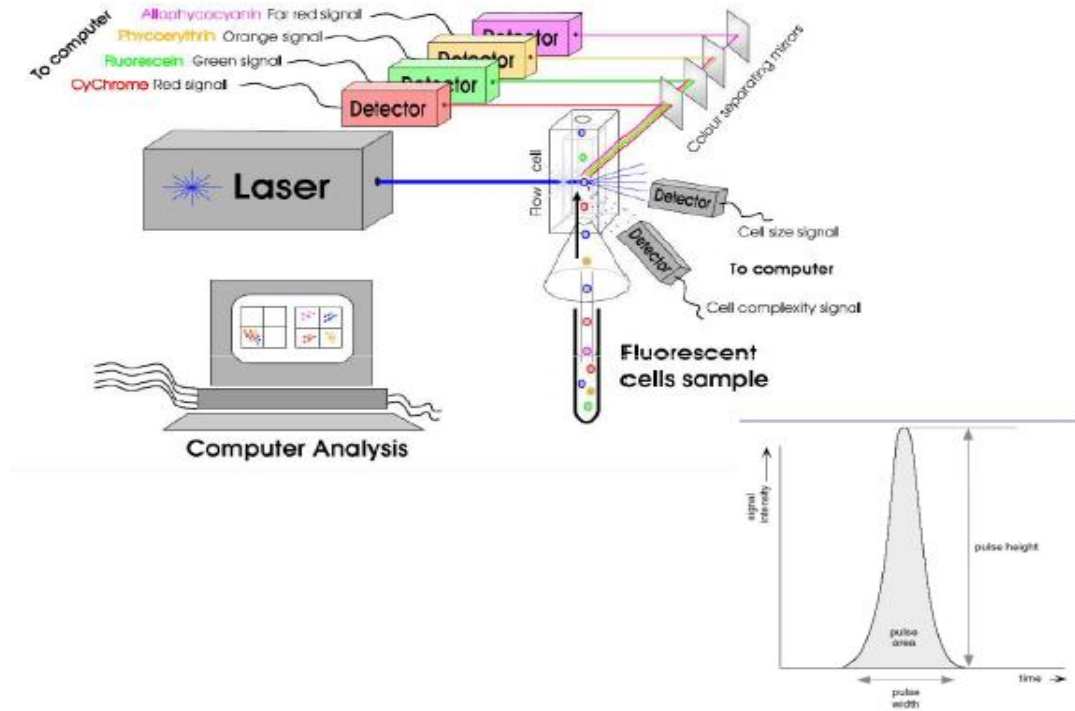


Figura 12. Citómetro de flujo. Tomado de turing.iimas.unam.mx

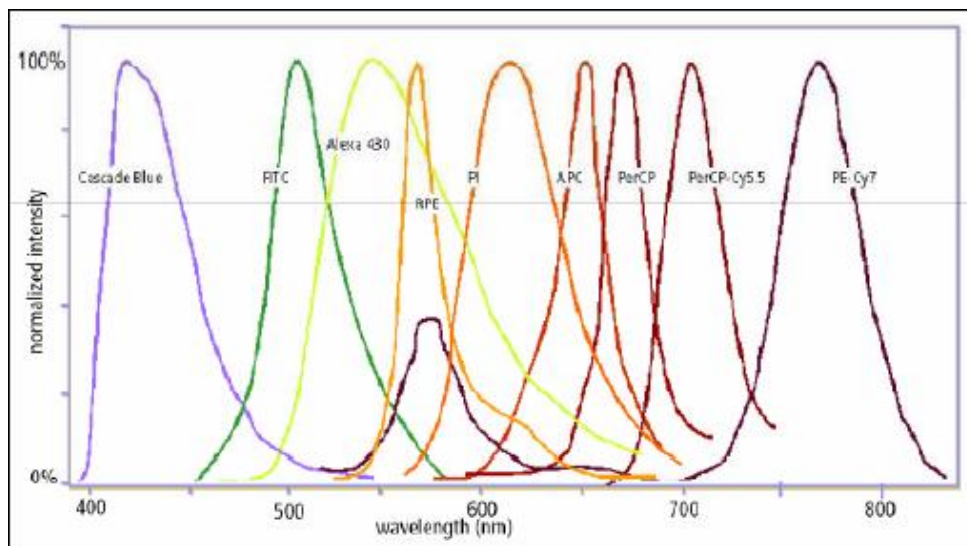


Figura 13. Espectro de emisión de los diferentes fluorocromos. Tomado de turing.iimas.unam.mx

La citometría de flujo es una técnica sencilla que permite un análisis celular multiparamétrico de forma rápida, sensible y específica, que es aplicada en la rutina diaria de muchos laboratorios clínicos y de investigación, capaz de proporcionar resultados que pueden ser aplicables al diagnóstico, clasificación y evaluación pronóstica.

La citometría de flujo es sensible, ya que permite el análisis de un gran número de células (habitualmente 10,000 células por muestra y hasta más de 1 millón). Su aplicación permite conocer aspectos físicos de la célula (tamaño y complejidad) y determina la presencia o ausencia de determinados antígenos en los diferentes compartimientos celulares (membrana celular, citoplasma, mitocondria, núcleo).

Gracias a su gran especificidad es capaz de distinguir entre varias poblaciones celulares diferentes y detectar una población celular en una muestra en la que predominan otras poblaciones celulares mayoritarias (Orfao & Ruíz, 1996; Salgado M, 2002; Barrera M et al, 2004).

4 ANTECEDENTES

El consumo excesivo de alcohol continúa siendo un problema serio en la población adolescente y joven, el cual tiende a ser los fines de semana y en grandes cantidades. Desafortunadamente hay muy pocos estudios en humanos donde se evalúa este tipo de consumo en esta población y el efecto que puede tener sobre los componentes del sistema inmunológico, particularmente en aquellos que son de fácil obtención y medición, como los linfocitos de sangre periférica.

Meadows G et al, (1992), determinaron que el tratamiento con 5% de alcohol proporcionado en una dieta líquida, provoca cambios en los linfocitos del bazo, sangre periférica y los linfocitos del timo en ratones. Tanto en el timo y bazo, hay un agotamiento agudo celular resultando en una disminución del tejido y el número de células. En el bazo y sangre periférica, % de linfocitos T se incrementó en relación a los linfocitos B, pero la subpoblación de células T CD4+/CD8+ se mantuvo sin cambios. La actividad de las células NK en el bazo se incrementó en los ratones que consumen alcohol, aunque el porcentaje de células NK estuvo relativamente sin cambios.

Laso F et al, (2010), reportaron el fenotipo y el comportamiento funcional de diferentes poblaciones celulares en sangre periférica de pacientes alcohólicos crónicos, con ingesta activa de etanol pero sin enfermedad hepática (AWLD) y en sujetos con cirrosis alcohólica (ALC). Demostraron que pacientes con ingesta de etanol activa pero sin enfermedad hepática, aumentaron ambas células, T CD4+, CD8+ y células NK, mientras que en sujetos con cirrosis hepática estuvo asociada con la disminución en el número y actividad

citotóxica de células NK. Estos resultados sugieren que los pacientes alcohólicos muestran diferentes cambios fenotípicos y funcionales en linfocitos citotóxicos de sangre periférica de acuerdo a la presencia de enfermedad hepática alcohólica (Laso et al, 2010).

Naude et al, (2011), evaluaron los linfocitos en adolescentes con ancestría Inglesa y Africana (13-15 años), que presentan desórdenes relacionados con el alcohol, determinaron el uso de la sustancia y parámetros inmunológicos en un grupo con dependencia alcohólica y en controles, evaluaron la dosis de alcohol medida en unidades estándar donde fueron altas en los alcohólicos que en los controles. Obtuvieron que los adolescentes alcohólicos fueron linfopénicos en comparación con los controles, con números medios más bajos de la cuenta absoluta circulante de CD3+, CD4+ y CD8+. Concluyeron que los individuos dependientes con consumo excesivo “binge drinking” (fin de semana estilo borrachera), pero sin drogas o trastornos psiquiátricos, pueden tener un mayor riesgo de linfopenia. El abuso del alcohol puede aumentar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas (incluyendo TB y VIH), al disminuir las capacidades del sistema inmunológico.

Sin embargo, la mayor parte de la evidencia a este respecto proviene de modelos animales y algunos ensayos *in vitro* como el de Jiménez- Ortega et al, (2011), donde compararon en ratas peribupertas el efecto del consumo discontinuo de una dieta líquida con cantidad moderada de alcohol (6.2%) vs el consumo continuo y dieta control, determinaron el porcentaje de las subpoblaciones linfocitarias de los nódulos submaxilares y bazo. Obtuvieron que el consumo discontinuo de alcohol disminuyó los valores medios de CD8+ y CD4+-CD8+ en el nódulo linfático y bazo, mientras que la relación CD4+/CD8+ aumentó; el porcentaje de células T aumentó y el porcentaje de células B aumentó en el bazo y la relación T/B disminuyó en el bazo. En las ratas con consumo continuo de alcohol, los valores medios de CD8+ y CD4+-CD8+ aumentaron en el bazo. Estos resultados soportan la idea de que el consumo discontinuo, y moderado de alcohol puede ser más perjudicial para el sistema inmune que el consumo continuo (Jiménez-Ortega et al, 2010).

Se sabe que la raza es una variable biológica que influye en la distribución de las diferentes poblaciones de linfocitos, se tiene el estudio de Ortiz R et al, (1999), donde analizaron por citometría de flujo la distribución de diferentes poblaciones de linfocitos en 50 jóvenes mexicanos sanos (25 M/25 H), con edades de 20 a 30 años, determinando los valores de referencia de las siguientes subpoblaciones: Células T, B, NK, células ayudadoras o inductoras y células supresoras o citotóxicas, así como el intervalo de referencia para la relación de linfocitos CD4+/CD8+, con los siguientes resultados. Para CD3+ el valor fue de 66.9 ± 6.2 , para CD19+ 13.3 ± 4.1 , para CD16+/CD56+ 17.4 ± 5.6 , para

CD4+ 37.8 ± 4.7 , para CD8+ 32.4 ± 5.9 y para la relación CD4/CD8 1.2 ± 0.3 . Observaron diferencias entre hombres y mujeres en los Linfocitos T, obteniendo porcentajes mayores en las mujeres. Con respecto a los intervalos establecidos, las diferencias en este trabajo fueron significativas en los porcentajes de células CD3+, CD4+ y NK, con relación a datos publicados para Caucásicos y Árabes.

5 JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los estudios en humanos han sido realizados en población entre 30 y 60 años de edad, la cual representa un consumo crónico de alcohol. En población joven de 18 a 29 años, el consumo prevalente es episódico (más de cinco tragos en una sola ocasión) (PAHO, 2007; ENA, 2008). Aunque en jóvenes se conoce muy bien la relación entre el consumo de alcohol y accidentalidad, delincuencia, problemas de escolaridad y dependencia al alcohol en la etapa adulta, se desconoce el efecto del consumo de alcohol sobre el componente bioquímico e inmunológico.

En los medios de comunicación se menciona que el consumo excesivo es perjudicial para la salud y que el alcohol se debe tomar con moderación; sin embargo no es clara la diferencia entre consumo moderado y excesivo, más para la población joven. Esta diferencia puede estar definida tanto por la cantidad como por el patrón de consumo. Los primeros cambios en el camino al daño hepático pueden estar dados por la respuesta inmune y el estrés oxidativo.

Por lo anterior, este proyecto tuvo como objetivo estudiar si en jóvenes consumidores de alcohol, el patrón de consumo de alcohol modifica el perfil linfocitario y la asociación entre ellos.

Si esto es así, este proyecto podría contribuir al conocimiento de los mecanismos que participan en esta patología y a la búsqueda de nuevas y adecuadas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

6 HIPÓTESIS

Si el patrón de consumo de alcohol está relacionado con cambios en el sistema inmunológico, entonces habrá diferencias en el perfil linfocitario de jóvenes que beben alcohol.

7 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el perfil linfocitario en jóvenes consumidores de alcohol.

8 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar el patrón de consumo de alcohol en un grupo de jóvenes.
2. Determinar el perfil linfocitario (porcentaje de Linfocitos T, T-cooperadores CD4+, T citotóxicos CD8+, Linfocitos B, células NK y NKT) en sangre periférica de jóvenes.
3. Relacionar el patrón de consumo de alcohol y el perfil linfocitario en jóvenes consumidores de alcohol.

9 MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Población de estudio

Se incluyeron jóvenes universitarios reclutados dentro del Campus de la Universidad Nacional Autónoma de México, con una edad entre 18 y 29 años que aceptaron participar en el proyecto (ANEXO 1). De cada participante se realizó somatometría, en donde se tomó el peso y talla para calcular el índice de masa corporal (IMC). Se les aplicó la prueba de AUDIT (ANEXO 2) y el E.M.C.A (ANEXO 3); los individuos se clasificaron en dos grupos: Consumo riesgoso (OH) y control (CT), a su vez se aplicó la prueba CIDI, donde el grupo de OH se subdividió en: Riesgoso (R), Abuso (A) y Dependencia (D), además se les interrogó en una encuesta personalizada acerca de su consumo de alcohol.

9.2 Sujetos

Se tomaron 10 mL de sangre periférica de cada sujeto para realizar biometría hemática completa (BHC), química sanguínea (QS), así como pruebas de funcionamiento hepático (PFH) e inmunofenotipo. Las muestras fueron almacenadas a 4°C y fueron marcadas dentro de 1 hora siguiente a su obtención.

9.3 Marcaje del perfil linfocitario o Inmunofenotipificación

Se tomaron 50 µL de sangre total y se le agregó 10 µL de los siguientes anticuerpos conjugados con los siguientes fluorocromos:

Tabla 1. Configuración de los anticuerpos utilizados.

Combinación de anticuerpos	Clona	Subpoblación
a) CD3/CD16+CD56/CD45 b) CD3+ c) CD3-/CD16+CD56 d) CD3+/CD16+CD56	SK7, B73.1, NCAM16.2, 2D1	Células T Células NK Células NKT
e) CD3-/CD19+	SK7, 4G7	Células B
f) CD4+	SK3, SK1, SK7	Cooperadoras/inductoras

g) CD8+		Supresoras/citotóxicas
h) CD4+CD8+		Doble positivos

a-d) Anticuerpos marcados con FITC/PE/PerCP (Reactivos TriTEST de Becton-Dickinson)

e) Anticuerpos marcados con FITC/PE (Reactivos Simultest de Becton-Dickinson)

f-h) Anticuerpos marcados con FITC/PE/PE-Cy5 (Reactivos TriTEST de Becton-Dickinson)

Después de 15 minutos de incubación a 4°C y en oscuridad, las muestras marcadas fueron colocadas en Buffer de lisis que contiene cloruro de amonio, EDTA, Bicarbonato de sodio por 10 min e inmediatamente después se centrifugaron a 2000 rpm por 5 min. Se retiró el sobrenadante y el botón celular fue resuspendido en 300 µL de PBS 1X para su posterior análisis en el citómetro de flujo.

9.4 Análisis por citometría de flujo

Se utilizó un citómetro de flujo modelo FACSCanto II (Becton-Dickinson), calibrado con perlas para el análisis de las muestras. La adquisición de los datos se realizó empleando el software FACS DIVA, se adquirieron 20,000 eventos, con un mínimo de 1,000 linfocitos dentro de la región de análisis. Se realizó el análisis de dispersión frontal de luz (FSC) y de la dispersión lateral (SSC); al mismo tiempo por medio de fluorescencia de cada anticuerpo se seleccionaron las subpoblaciones. Los resultados fueron analizados en gráficas de contornos y son presentados en porcentaje de células positivas para cada caso.

9.5 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó una prueba *t* de Student para muestras independientes, posteriormente se realizó ANOVA y análisis ortogonales para encontrar diferencias entre el grupo consumidor OH, se tomó como significativo una $p < 0.05$.

10 RESULTADOS

PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS

Se muestran a continuación datos demográficos del grupo con consumo riesgoso (OH) y los sujetos control (CT):

Se incluyeron en total 252 participantes, de los cuales 106 sujetos fueron OH con una frecuencia de 68% hombres y 32% mujeres; el grupo CT estuvo formado por 146 sujetos en donde el 57% eran mujeres y 43% hombres. Obteniendo diferencias significativas $p < 0.01$ (Figura 14).

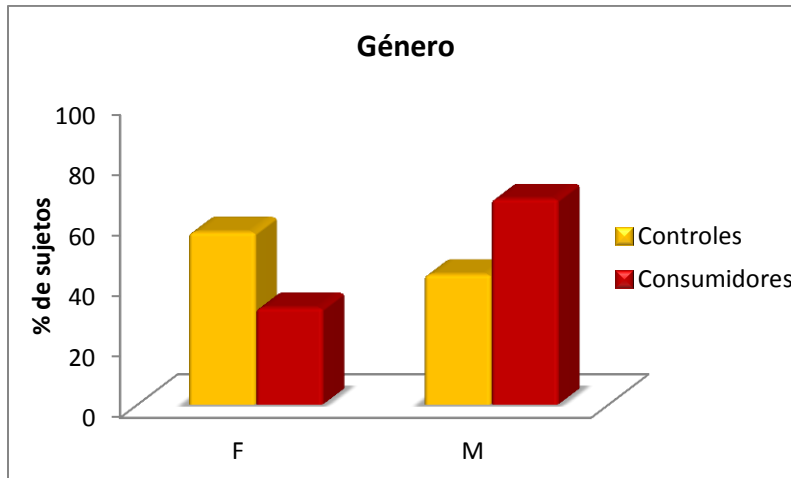


Figura 14. Género de los sujetos que forman el grupo con consumo riesgoso y el grupo control.

La media edad del grupo OH, 22 ± 2.9 años, fue mayor al grupo CT 21 ± 2.5 años ($p < 0.01$, Figura 15).

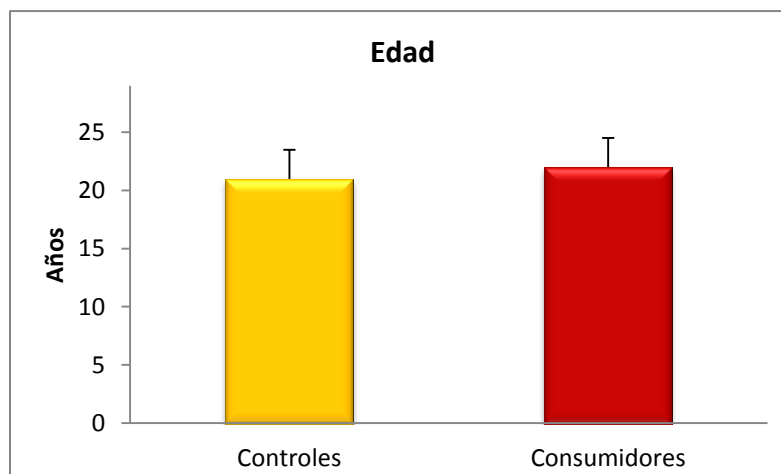


Figura 15. Edad de los participantes en ambos grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

En el IMC los consumidores tuvieron una media de 24.6 ± 3.6 kg/m^2 , el cual fue mayor al de los controles 23.5 ± 3.6 kg/m^2 ($p < 0.05$, Figura 16).

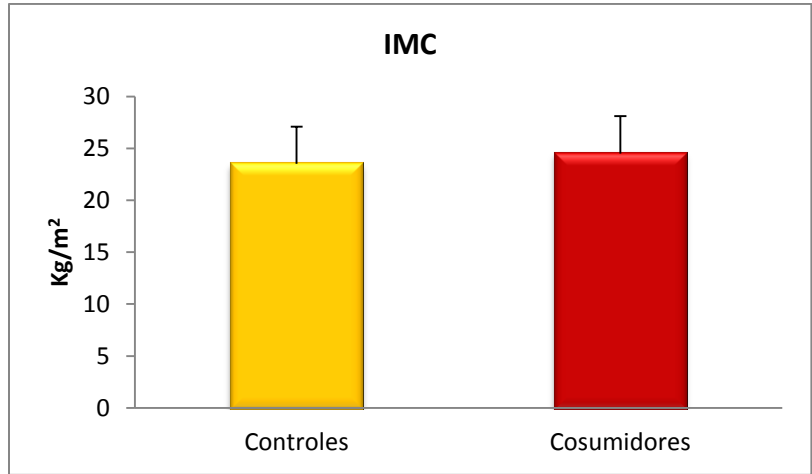


Figura 16. Índice de Masa Corporal en ambos grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

Los valores de AUDIT para OH fueron de 14.4 ± 5.1 y para los CT 2.6 ± 2 ($p < 0.01$). Es importante mencionar que en el grupo OH hubo 5 individuos que presentaron un AUDIT mayor a 24 (Figura 17).

De acuerdo a los resultados, el grupo OH consume en promedio 18.2 ± 24.4 gr de alcohol puro por día, en el grupo CT la ingesta fue de 2.3 ± 3.8 gr de alcohol puro por día ($p < 0.01$). En el grupo OH hubo 3 individuos que consumen más de 50 gr de alcohol por día (Figura 18).

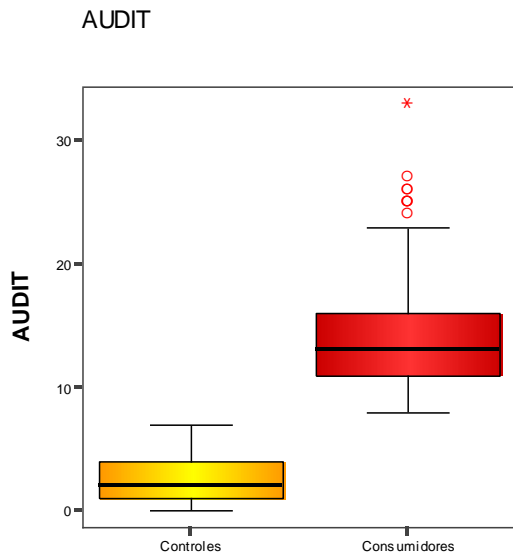


Figura 17. Resultado del AUDIT para ambos grupos. Datos expresados en diagramas de caja.

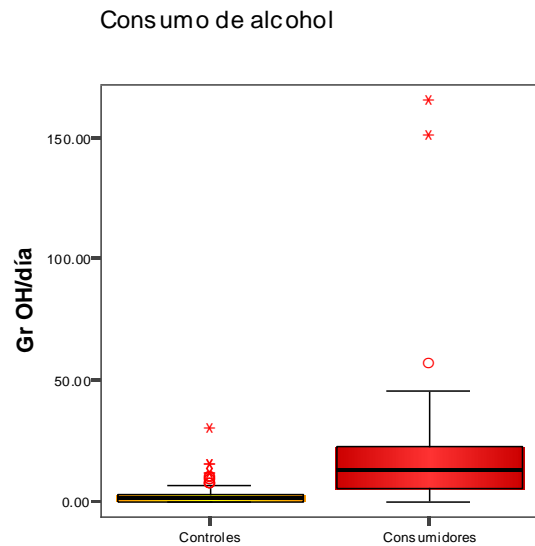


Figura 18. Ingesta de alcohol puro en consumidores riesgosos y controles. Gr OH/día: Gramos de alcohol por día.

PARÁMETROS CONDUCTUALES

En cuanto a la conducta, se evaluaron 3 parámetros: Desinhibición conductual, Deseo de beber y Craving total. Los valores están asignados de acuerdo a la escala de Craving.

El grupo OH tuvo una media de 5.4 ± 3.5 en desinhibición conductual, en cuanto al deseo de beber 25.2 ± 9.3 y en el Craving total 30.6 ± 10.9 . Para el grupo CT la desinhibición conductual tuvo en promedio 4.1 ± 2.5 , para el deseo de beber 14 ± 5.3 y en el Craving total 18.1 ± 6 ($p < 0.01$ en los tres parámetros, Figura 19).

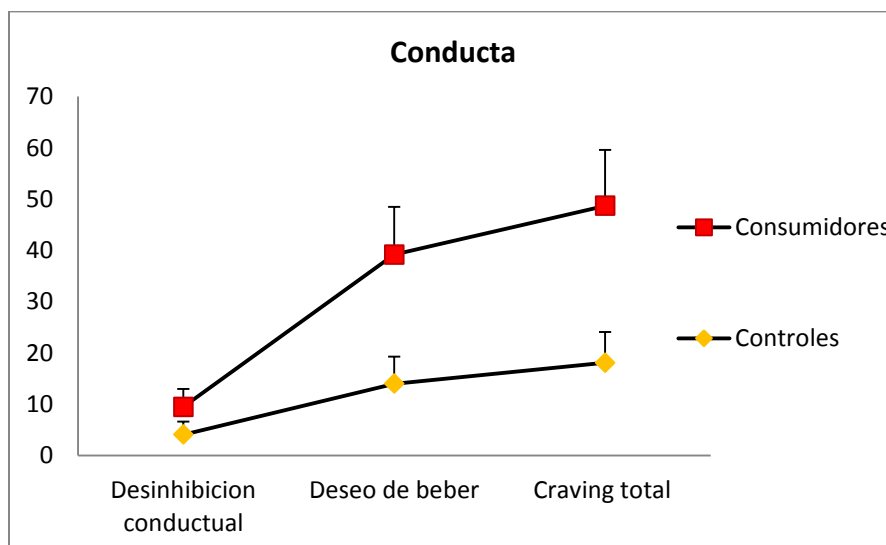


Figura 19. Parámetros conductuales en ambos grupos. Resultados expresados en Media \pm Desviación estándar.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En los resultados de las pruebas bioquímicas se compararon los niveles de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, eritrocitos, neutrófilos, AST y ALT los cuales se encontraron elevados en el grupo OH, comparados con el grupo CT. El porcentaje de linfocitos disminuyó en el grupo OH en comparación con los CT (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas de laboratorio en sujetos con consumo riesgoso de alcohol y grupo control.

	CONTROLES	CONSUMIDORES	<i>p</i>
Hb (g/dl)	15.7±2	16.6±1.4	0.000
Hto (%)	46.2±6.2	49.2±4.1	0.000
VGM (µm ³)	89±4.9	91.1±3.3	0.000
Eritrocitos (10 ⁶)	5.1±0.6	5.3±0.4	0.007
Neutrófilos (%)	57.3±11	60.4±8.9	0.017
Linfocitos (%)	33.2±8.6	30.6±7.5	0.015
AST (U/L)	30.8±11.7	38.3±32.5	0.027
ALT (U/L)	30.1±14.6	38.3±31.8	0.038

Datos expresados en media ± desviación estándar. Hb: Hemoglobina; Hto: Hematocrito; VGM: Volumen corpuscular medio; AST: Aspartatoaminotransferasa; ALT: Alaninoaminotransferasa; µ: Micras; g/dl: Gramos por decilitro; U/L: Unidades por litro.

PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

Para el perfil linfocitario, los resultados se muestran de acuerdo a los grupos de consumo: Riesgoso (R), Abuso (A) y Dependencia (D), en donde de acuerdo al género en el grupo OH hay 20 hombres que presentan un consumo riesgoso, 19 abuso y 33 dependencia. En el grupo de las mujeres, 9 presentan un consumo de tipo riesgoso, 4 abuso y 21 dependencia; con diferencias significativas entre CT con OH ($p<0.01$), CT con R ($p<0.02$), CT con A ($p<0.01$), CT con D ($p<0.03$) y A con D ($p<0.05$). En cuanto a la edad, se encontraron diferencias entre CT con OH ($p<0.01$), CT con R ($p<0.01$) y CT con D ($p<0.02$). En el IMC solo hubo diferencias entre CT con OH ($p<0.05$). En el AUDIT se encontraron diferencias entre CT con OH, CT con R, CT con A, CT con D y A con D ($p<0.01$ en cada uno de los casos). En los gramos de alcohol al día, hubo diferencias entre el grupo CT con OH, CT con R, CT con A y CT con D ($p<0.01$ para cada uno de los casos, Tabla 3).

Tabla 3. Datos demográficos de la población con consumo riesgoso que presentan abuso, dependencia y el grupo control.

		GRUPO OH ^b				
		CONTROL ^a	RIESGOSO ^c	ABUSO ^d	DEPENDENCIA ^e	<i>p</i> <0.05
Género	M	63 (43)	20 (69)	19 (83)	33 (61)	a-b, a-c, a-d, a-e, d-e
	F	83 (57)	9 (31)	4 (17)	21 (39)	
Edad		20.8±2.5	22.3±2.9	22±2.4	21.9±3.1	a-b, a-c, a-e
IMC		23.5±3.6	24.5±3.3	24.5±4.2	24.5±3.5	a-b
AUDIT		2.6±2	14±4	11.5±2.4	15.8±5.9	a-b, a-c, a-d, a-e, d-e
Alcohol gr/día		2.3±3.8	16.9±15.7	18.2±13.5	18.9±31.3	a-b, a-c, a-d, a-e

Datos expresados en media ± desviación estándar. ^a Grupo Control, ^b Grupo OH, ^c Grupo Riesgoso, ^d Grupo Abuso, ^e Grupo Dependencia.

La media de Linfocitos T en el grupo con consumo riesgoso fue de 62.2±8.8, en el de abuso 62.3±10.8 y en el dependiente 63.3±7.2, en el grupo control fue de 64.9±8.5; no se obtuvieron diferencias entre el grupo CT y los OH (*p*>0.05, Figura 20).

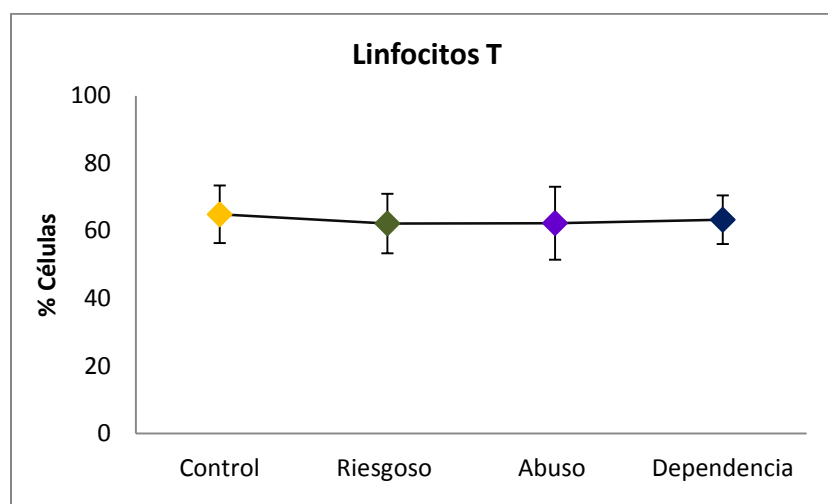


Figura 20. Frecuencia de Linfocitos T CD3+ entre grupos. Datos expresados en Media ± Desviación estándar.

El promedio de Linfocitos B en el grupo con consumo riesgoso fue 16.8±6.3, en el grupo de abuso se obtuvo 15.3±5.7 y en el grupo con dependencia 13.2±4.1, finalmente en el grupo control fue de 15.6±6.5; no se obtuvieron diferencias entre el grupo control y los OH (*p*=0.627). Sin embargo, hubo diferencia al comparar el grupo control con el grupo de dependencia (*p*<0.02, Figura 21).

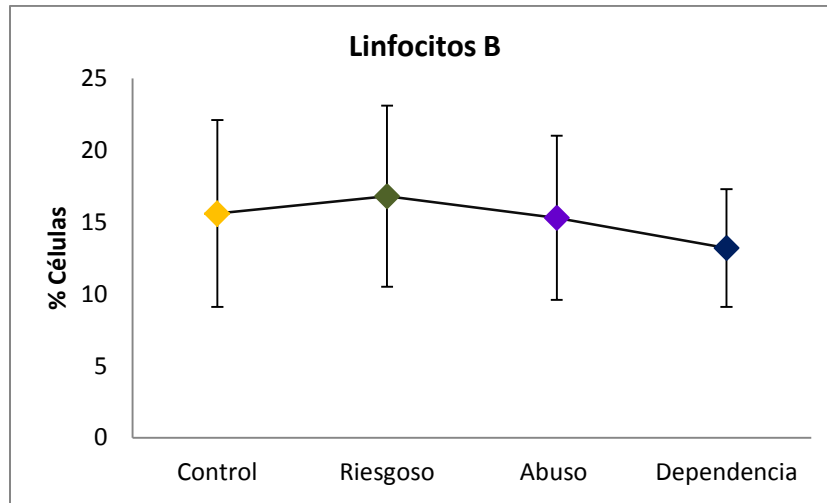


Figura 21. Frecuencia de Linfocitos B CD19+ entre grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

El promedio de Linfocitos NK en el grupo riesgoso fue de 16.4 ± 6.3 , en el grupo de abuso 15.8 ± 9 , en el grupo con dependencia 17.6 ± 8.3 y en el grupo control fue de 14.2 ± 6.9 ; no hubo diferencia entre el grupo CT y el grupo OH ($p > 0.5$). Al comprar el grupo CT con el grupo D, se encontró diferencia ($p < 0.03$), teniendo mayor número de células NK en el grupo dependiente (Figura 22).

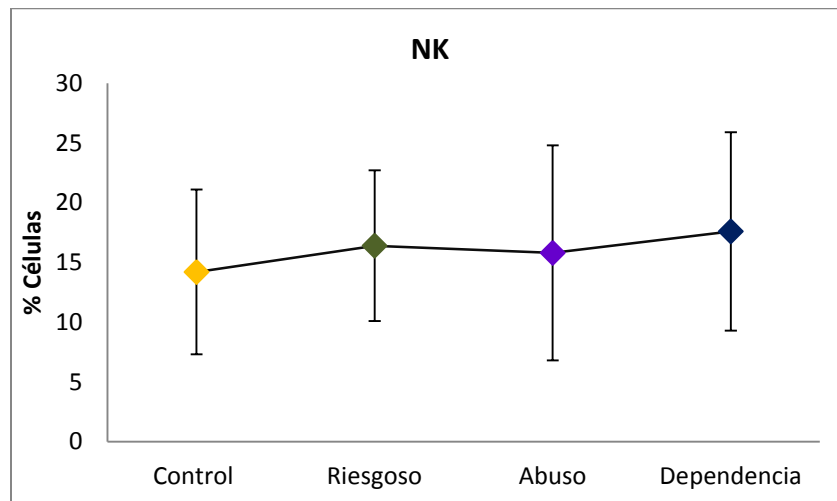


Figura 22. Frecuencia de Linfocitos NK CD16+CD56+ entre grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

Se obtuvo en promedio 2.8 ± 1.4 de células NKT en el grupo con consumo riesgoso, 5.2 ± 3.9 en el grupo de abuso, 4.7 ± 3.2 en el grupo dependiente y 3.0 ± 2.2 en los controles; obteniendo diferencia entre el grupo CT con OH ($p < 0.02$). También hubo diferencias

cuando se comparó el grupo CT con el grupo D ($p<0.01$) y cuando se compara el grupo R con el D ($p<0.02$), donde hay un mayor porcentaje de NKT en ambos casos (Figura 23).

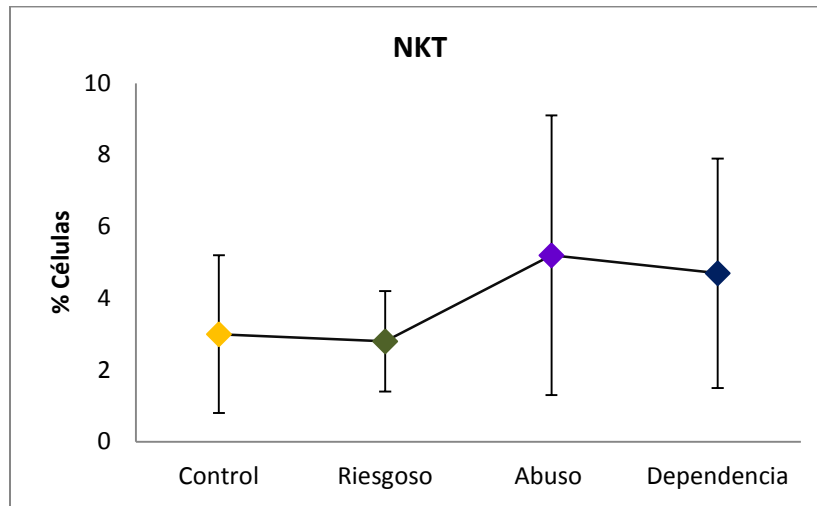


Figura 23. Frecuencia de Linfocitos NKT CD3+CD16+CD56+ entre grupos. Datos expresados en Media ± Desviación estándar.

En promedio el grupo con consumo riesgoso obtuvo 32.1 ± 7 de linfocitos T-Cooperadores CD4+, en el grupo de abuso fue 34.9 ± 6.1 , el grupo con dependencia 34.2 ± 9.6 y en el control 35.1 ± 7.6 ; no hubo diferencias entre el grupo CT con OH ($p>0.1$, Figura 24).

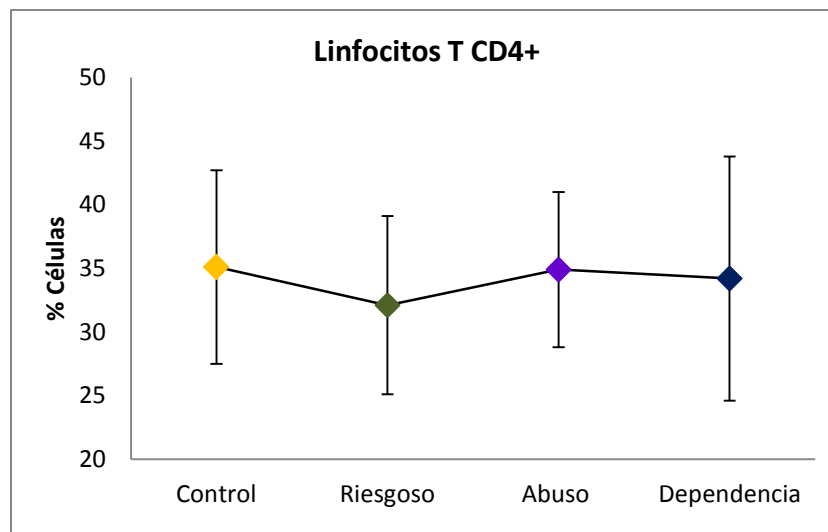


Figura 24. Frecuencia de Linfocitos T-Cooperadores CD3+CD4+ entre grupos. Datos expresados en Media ± Desviación estándar.

Los valores medios de Linfocitos T-Citotóxicos fueron: en el grupo con consumo riesgoso de 30.3 ± 9.7 , en el grupo con abuso 24.9 ± 8.5 , en el grupo con dependencia 28.5 ± 7 y en el grupo control 26 ± 7.3 ; sin diferencia entre grupo CT con el grupo OH ($p>0.1$, Figura 25).

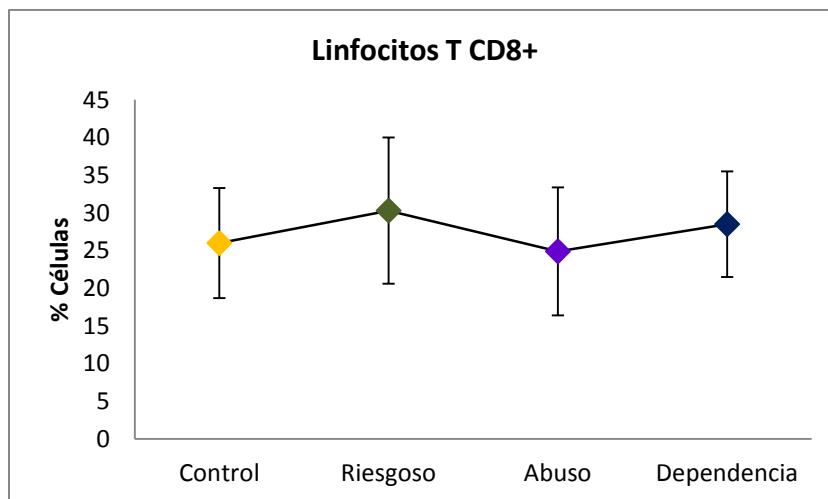


Figura 25. Frecuencia de Linfocitos T-Citotóxicos CD3+CD8+ entre grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

El promedio de linfocitos T CD4+CD8+ (doble positivos) en el grupo con consumo riesgoso fue de 0.81 ± 0.3 , en el grupo de abuso 0.79 ± 0.3 , en el grupo con dependencia 0.77 ± 0.3 y en el control 0.73 ± 0.3 ; sin diferencias entre el grupo CT con el grupo OH ($p > 0.3$, Figura 26).

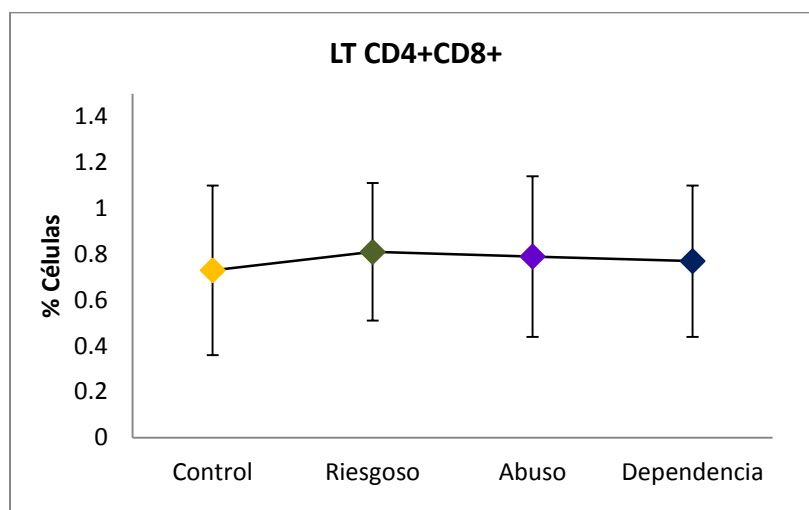


Figura 26. Frecuencia de Linfocitos T CD4+CD8+ entre grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

La relación de Linfocitos T CD4+/CD8+ en el grupo con consumo riesgoso fue de 1.1 ± 0.5 , en el grupo con abuso 1.5 ± 0.7 , en el grupo con dependencia 1.3 ± 0.6 y en el grupo control 1.5 ± 0.8 ; sin diferencia entre el grupo CT con el grupo OH ($p > 0.1$, Figura 27).

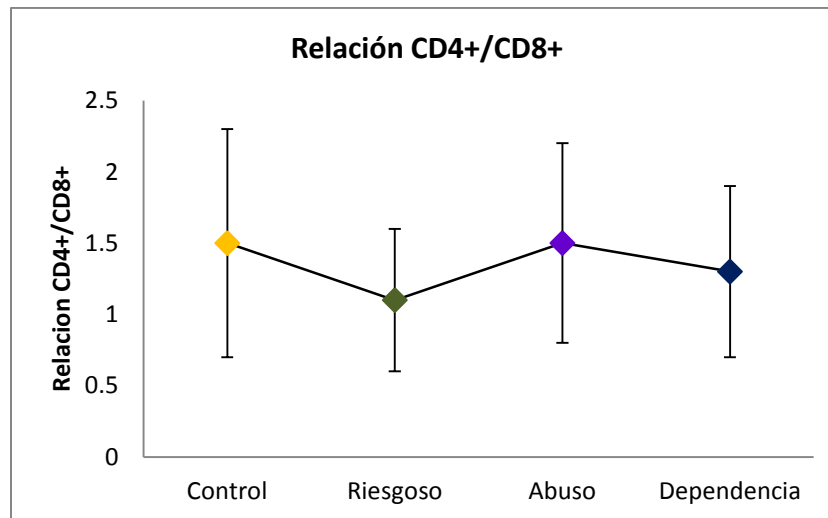


Figura 27. Relación de CD4+/CD8+ entre grupos. Datos expresados en Media \pm Desviación estándar.

11 DISCUSIÓN

Los estudios relacionados con este tema han sido realizados en población caucásica y en adultos, donde ya se encuentra establecido un tipo de consumo y algunos de los factores asociados a este, Campollo O, 2007, estableció que una consideración metodológica que debe reconocerse en el estudio del alcoholismo está vinculada con las limitaciones encontradas para estudiar la epidemiología y presentación clínica de los alcohólicos. La mayor parte de esta población acude a solicitar atención o ayuda en etapas establecidas del padecimiento. Por esta razón, para obtener más información y estudiar de forma directa el trastorno, se ha analizado este problema desde los puntos de vista clínico, psicológico, y psiquiátrico en grupos aparentemente “sanos” (estudiantes, hogares), grupos especiales (personas que presentan cirrosis) y los propios alcohólicos, que acuden a los servicios médicos por causas ajenas o relacionadas con un periodo de intoxicación (accidentes, salas de urgencias médicas). Sin embargo, no se han realizado estudios en la población mexicana particularmente joven que está más expuesta y es susceptible al uso y abuso de sustancias permitidas e ilegales, y que aún no presentan daño, en donde se incrementa la probabilidad de desarrollar desórdenes por su uso, en este caso el alcohol.

Este estudio demuestra que el 68% de los jóvenes consumidores estuvo conformado por hombres y el 32% por mujeres, concordando con lo reportado en la Encuesta Nacional de Adicciones 2008, donde la población que presenta un mayor consumo es la masculina. En las mujeres esto cambia, ya que aquí el 57% forma el grupo control, de acuerdo a lo reportado por Medina-Mora et al, (2002), donde el consumo en las mujeres no es común y cuando ocurre tiende a ser moderado (Figura 14).

Respecto a la edad, esta población se localizó dentro del rango de los 18 a 25 años en donde se incrementa el consumo riesgoso y potencialmente dañino acorde a lo reportado por Díaz et al, (2008) (Figura 15). En el IMC, el promedio de los consumidores demuestra que tienden al sobrepeso, de acuerdo a lo descrito por la Organización Mundial de la Salud (25-29.9 Kg/m²); mientras que el grupo control mostró un peso normal (18.5-24.9 Kg/m²) (Figura 16). El IMC es una nueva variable de estudio; de acuerdo a Nobili & Pinzani 2011, existe una relación entre la incidencia de enfermedad hepática alcohólica en adolescentes y adultos jóvenes, debido a que, a la par, hay aumento en la incidencia de hígado graso por factores metabólicos presentes en estos grupos. De acuerdo a la OMS (OMS, 2010), la prevalencia del sobrepeso y obesidad infantil va en aumento. La enfermedad por hígado graso no alcohólico HGNA (NAFLD por sus siglas en inglés) se ha convertido en la anomalía más frecuente en niños y adolescentes, afectando de 2.6 a 9.8% y aumentando hasta 74% entre individuos obesos (Nobili & Pinzani, 2010). La asociación British Liver Trust reporta que, las dos causas más rápidas de daño hepático entre los jóvenes son la obesidad y el alcohol. El número de jóvenes que mueren por enfermedad hepática alcohólica ha aumentado 8 veces en los últimos 10 años. El abuso de alcohol y NAFLD es preocupante en cualquier grupo de edad, pero en la adolescencia y juventud tiene mayor relevancia ya que en esta etapa se obtiene la edad legal para el consumo de alcohol, aunque en nuestro país no está restringido y su uso tiende a consumirse en grandes cantidades, aunque las consecuencias aún no estén definidas. Por lo anterior, es probable que la incidencia de la enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular aumenten en adultos jóvenes en un futuro próximo.

En el AUDIT, el grupo con consumo riesgoso presentó 4 valores atípicos y 1 extremo, donde el puntaje más alto fue 33, correspondiendo al participante que bebe más gr de OH/día (Figura 17); mientras que en el grupo control los valores de AUDIT fueron menores a 8. De acuerdo a los Gr de OH/día en los consumidores, se encontraron valores atípicos y extremos, con un consumo que va desde 57 gr de OH/día hasta el más alto que es 165 gr de OH/día (Figura 18).

La identificación de un consumo problema de alcohol no deja de entrañar dificultades técnicas. Ha sido reportado que un consumo moderado de alcohol puede ser saludable y protege al individuo contra enfermedades cardiovasculares (Szabo & Mandrekar, 2009). La escala de medición AUDIT es el único instrumento que permite medir e identificar a los sujetos con un consumo riesgoso. En México ha sido utilizado el AUDIT en diferentes estudios (Morales-García, 2002; Díaz et al 2008), aunque limitados a grupos poblacionales o a regiones geográficas específicas. Los resultados de esta investigación forman parte de los primeros estudios que se realizan en población universitaria.

De acuerdo a la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol (EMCA) (Guardia et al, 2004), se evaluaron 3 parámetros: Desinhibición conductual, Deseo de beber y Craving total. En los consumidores y controles en cuanto a la desinhibición conductual, interpretada como falta de resistencia al consumo, fue moderada en ambos grupos. De acuerdo al deseo de beber, los controles presentaron un deseo leve, en tanto que los consumidores se encontraron en nivel moderado, esto refleja que en los consumidores existen problemas que pueden estar relacionados con el inicio de una adicción, el deseo se intensifica si el individuo se expone a señales asociadas al consumo. Por esto es importante que los individuos que presentan deseo de beber analicen y afronten cognitivamente su deseo, observando cómo va desapareciendo sin necesidad de consumo (Iraurgi I et al, 2008). En el Craving total los controles obtuvieron un nivel leve y los consumidores un nivel moderado (Figura 19).

Al examinar las pruebas bioquímicas entre controles y consumidores se encontró que en ambos grupos los valores de Hb, VGM, HCM, eritrocitos, neutrófilos y linfocitos estuvieron dentro del rango considerado como normal: Hb: 13.5-18.0 g/dl, VGM: 80-96 micras³, HCM: 27-33 pg, eritrocitos: $4.6-6.2 \times 10^6/\text{mm}^3$, neutrófilos: 43-65%, linfocitos: 20-45%, GGT: 8-78 U/L; en tanto que el hematocrito, AST y ALT sobrepasaron un poco este rango: Hto: 40-54%, AST: 17-59 U/L, ALT: 21-72 U/L. A pesar de que algunos resultados se encuentran dentro de los valores de referencia, de acuerdo al laboratorio donde se realizaron, se encontraron diferencias estadísticas entre controles y consumidores en los valores de: hemoglobina, hematocrito, VGM, eritrocitos, neutrófilos, linfocitos, AST y ALT (Tabla 2), lo que probablemente refleja que son las primeras alteraciones biológicas en estos sujetos y que no necesariamente indiquen alteraciones clínicas.

Kawashima Y et al, (2011), reportaron los efectos de la administración de etanol en ratas sobre el número de eritrocitos, concentración de hemoglobina y el hematocrito, donde a las 6 hrs de administración no hay diferencias significativas entre los grupos con dosis de 1g/Kg peso corporal y 2g/Kg peso corporal.

Se sabe que el alcohol y sus metabolitos tienen efectos tóxicos sobre la producción de células precursoras hemáticas y sobre su morfología (Das et al, 2008). Solov'ev AG et al, (1995), estudiaron características estructurales y funcionales de la serie roja entre grupos: Alcohólicos, consumidores riesgosos y controles, encontrando que alcohólicos y sujetos en riesgo presentan cambios similares en el sistema eritroide. Mientras que en los alcohólicos los cambios son más pronunciados elevando el conteo de células rojas, concentración de hemoglobina, hematocrito, el tamaño, arquitectura de las células y la intensidad de la eritropoyesis.

También ha sido reportado que la hemoglobina forma aductos con el acetaldehído (HAA) después de la ingesta de alcohol. La HAA aumenta con la ingestión de alcohol, incluso después de una dosis de 2gr/Kg, donde los marcadores convencionales como GGT y VGM, no muestran cambio. La HAA ha demostrado tener una mejor sensibilidad y especificidad que GGT, ALT, AST y VGM en un programa de tratamiento de alcohol (Das S et al, 2008).

El VGM es una estimación promedio del volumen de los eritrocitos y sirve como un indicador de macrocitosis. Las causas más frecuentes de macrocitosis son el alcoholismo y los déficits vitamínicos (vitamina B12 y ácido fólico). En los alcohólicos, la macrocitosis es un hallazgo común; si los niveles de GGT y VGM son elevados, es probable que el alcohol sea el causante. Aunque debido a que el glóbulo rojo sobrevive 120 días después de haber sido liberado en la circulación, VGM puede permanecer elevado durante 3 meses después de que una persona haya dejado de beber (Das S et al, 2008; Sánchez L, 1983; Bearer et al, 2010).

En cuanto a las transaminasas AST y ALT son elevadas con menos frecuencia que la GGT. Estudios previos en pacientes alcohólicos han demostrado que diversos biomarcadores que están asociados con la ingesta excesiva de alcohol y enfermedad hepática alcohólica. En los alcohólicos aumenta la actividad de GGT y las transaminasas (AST-ALT) en suero, mientras que en la progresión de la enfermedad hepática alcohólica puede haber elevaciones de estas enzimas en el hígado y estar bajos en las concentraciones séricas (Alatalo P et al, 2009). La ALT es más específica de daño hepático que AST, debido a que esta se localiza en el citosol del hepatocito, mientras que la AST además del citosol y mitocondria, esta se sintetiza en sitios no hepáticos como el corazón y músculo (Méndez-Sánchez et al, 2003; Das S et al, 2008).

Se ha buscado un medio preciso y económico para identificar a las personas que consumen cantidades excesivas de alcohol. Los alcohólicos que son diagnosticados pueden ser diferenciados de los no alcohólicos utilizando pruebas de laboratorio clínico. A pesar de una amplia investigación, todavía no existe un marcador de laboratorio ideal. Diversos exámenes de sangre se han utilizado para ayudar en la evaluación de la historia de consumo; recientemente, las pruebas de laboratorio realizadas en orina, respiración y el sudor han sido investigadas, pero no ha existido gran controversia sobre la utilidad de estas. Muchas pruebas convencionales tienen limitada sensibilidad y especificidad, pero se siguen utilizando en la clínica (Das S et al, 2008; Bearer C et al, 2010).

Es un hecho aceptado que el alcoholismo está acompañado de alteraciones del sistema inmune, lo que propicia múltiples consecuencias patológicas. Es por esto que nos vamos a referir a células que están involucradas en la respuesta inmune innata como la adaptativa.

En la población de linfocitos T identificados por la expresión de la molécula CD3+, el porcentaje en el grupo control fue de 64.9 ± 8.5 , Ortiz R et al, (1999), reportaron los intervalos de referencia obtenidos de jóvenes mexicanos sanos los cuales son 66.9 ± 6.2 , estos resultados concuerdan con los de nosotros presentando un parámetro para ubicar nuestra población.

De acuerdo al patrón de consumo de alcohol el promedio en el porcentaje de células T fue similar en todos los grupos, lo que demuestra que el consumo de alcohol no modifica el porcentaje de células T (Figura 20).

De acuerdo a Naude C et al, 2011 los adolescentes que presentan dependencia alcohólica tienen un promedio menor en el número absoluto de linfocitos T CD3+ en comparación con el grupo control, es importante mencionar que en los demás estudios realizados en jóvenes evaluando las subpoblaciones no muestran datos acerca de lo que sucede con estos valores, lo cual es importante debido a que este grupo celular comanda la respuesta inmune y guarda memoria específica por largo tiempo. En otros estudios experimentales, demuestran que los animales con ingesta de alcohol tienen cambios funcionales en las células T, esto es determinado en ensayos donde se infecta a los ratones consumidores de alcohol con *L. monocytogenes*, donde murieron aquellos que consumieron alcohol y estaban infectados, que los controles que solo fueron infectados (Jerrells T et al, 1992). Apoyando la idea de que las células T no se agotan, sino que su función va a ser afectada por la administración de alcohol (Bagasra O et al, 1987; Jerrells T et al, 1990).

En los linfocitos B que fueron identificados por la expresión de la molécula CD19+, el promedio del porcentaje en controles fue 15.6 ± 6.5 . Ortiz R et al, reportaron para estas células el valor en 13.3 ± 4.1 . Comparando los porcentajes de las células en los diferentes patrones de consumo, el porcentaje de estas van disminuyendo del grupo riesgoso al dependiente; sin embargo, no existen diferencias significativas. Pero cuando se comparó el grupo control con el grupo dependiente, si encontramos que en los dependientes el porcentaje de células B fue menor ($p < 0.02$, Figura 21).

La participación que tienen los linfocitos B en los jóvenes consumidores de alcohol aun no es muy clara debido a los pocos estudios; sin embargo, el estudio realizado por Jiménez-Ortega (2011), reportó que las ratas con consumo discontinuo aumentó el número de células B del bazo. El nuestro es el primer estudio donde se reporta lo que sucede en esta subpoblación celular, ante diferentes patrones de consumo en jóvenes.

Por otra parte, hay datos de lo que sucede con esta subpoblación celular cuando hay consumo de alcohol, obtenidos en animales, como el reportado por Kawakami et al, (1990) en un modelo murino con ingesta aguda de alcohol, demuestra que aumenta la

producción de inmunoglobulinas inducidas por mitógenos en el grupo tratado con alcohol. Posteriormente se documenta que los alcohólicos presentan elevados niveles de inmunoglobulinas en suero, particularmente de IgG e IgA. También se reporta que en alcohólicos es frecuente la hiperglobulinemia policlonal y se han encontrado depósitos de IgA en piel, hígado y riñón de muchos pacientes con EHA. Considerando que las inmunoglobulinas son producidas por las células B, los niveles de estas en los alcohólicos indicarían disfunciones en las células (Szabo G, 1999). Sin embargo, ha sido observado que el conteo de células B en los alcohólicos se encuentran debajo de lo normal, lo que sugiere que el aumento en la producción de inmunoglobulinas no es proporcional al aumento de las células B (Szabo & Mandrekar, 2009). Respecto a esto Roselle (1992), describió que las funciones de los linfocitos B parecen estar dañadas en los alcohólicos, el número absoluto de células B no es diferente al de los individuos no alcohólicos. Esto es totalmente contradictorio a lo reportado por Sacanella et al, (1998), donde obtienen la cuenta absoluta y relativa de las células B CD19+ de pacientes alcohólicos (8.4 ± 4) y controles (131 ± 4), observando que estas células de sangre periférica disminuyeron en los pacientes alcohólicos.

Por lo que podemos decir que en nuestro grupo de jóvenes dependientes y el % de células B disminuyó, de la misma manera que en pacientes alcohólicos.

En la población de células NK que identificamos por la expresión de moléculas CD16+CD56+CD3-, el promedio del porcentaje de células obtenidas en controles fue 14.2 ± 6.9 , Ortiz R et al, (1999), reportaron este valor para jóvenes en 17.4 ± 5.6 (Figura 22).

Se encontraron 5 valores atípicos $>28\%$ de células en el grupo control, en el grupo de abuso se presentan 2 valores $>30\%$ y en los dependientes uno $>40\%$ de células.

Comparando los porcentajes de células obtenidos por cada tipo de consumo, estas aumentan del grupo control al dependiente, lo que demuestra que el consumo de alcohol modifica el porcentaje de células NK $p < 0.03$.

El consumo de alcohol inhibe los componentes de la inmunidad innata, como las células NK (Miller A et al, 2011).

En el estudio realizado por Naude et al, (2011), no hubo diferencias significativas en la actividad de las células NK entre grupos. Aunque se he reportado que muestran actividad reducida en los alcohólicos.

Meadows G et al, (1992), determinaron que el tratamiento de ratones con 5% de alcohol, proporcionado en una dieta líquida, provocó cambios en el bazo, sangre periférica y los linfocitos del timo. Donde la actividad de las células NK del bazo esta incrementada en los

ratones que consumen alcohol, aunque el porcentaje de células NK se encuentra relativamente sin cambios.

Actualmente existe una relevancia en la contribución de los fenómenos presentes de un estado de activación del sistema inmune, en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. Se ha constatado que en la ingesta crónica de alcohol activa la respuesta inflamatoria hepática, los monocitos de sangre periférica y ciertas subpoblaciones linfoides citotóxicas y NK (Laso et al, 2005).

Como las células NK juegan un papel clave en la defensa anti-viral, anti-tumor y anti-fibrótico en el hígado (Gao et al., 2009), la supresión de células NK por el etanol contribuye a la patogénesis de EHA.

Laso et al, (2010), reportaron el fenotipo y la función de linfocitos en sangre periférica de pacientes alcohólicos crónicos con ingesta activa de etanol, pero sin enfermedad hepática y en sujetos con cirrosis alcohólica. Demostrando que pacientes con ingesta de etanol activa pero sin enfermedad hepática presentaron un aumento de las células NK, mientras que en sujetos con cirrosis hepática hubo una disminución en el número y actividad citotóxica de células NK. Sugiriendo que los alcohólicos muestran diferentes cambios fenotípicos y funcionales en linfocitos citotóxicos de sangre periférica de acuerdo a la presencia de enfermedad hepática alcohólica.

El efecto inhibitorio del consumo crónico de alcohol sobre las funciones de las células NK se ha observado durante muchos años en los pacientes alcohólicos y en roedores alimentados con etanol (Gao et al, 2011). Múltiples mecanismos han demostrado contribuir a la inhibición de funciones de las células NK. En primer lugar, el consumo de alcohol disminuye la expresión de TRAIL, IFN- α . Segundo, el consumo de alcohol bloquea la liberación de las células NK de la médula ósea y aumenta la apoptosis de las células NK del bazo. En tercer lugar, el consumo de alcohol eleva los niveles séricos de corticosterona, que inhibe las funciones de las células NK y por último el consumo de alcohol reduce los niveles centrales y periféricos del péptido opioide β -endorfina que puede inducir la activación de las células NK.

En la población de células NKT identificadas por las moléculas CD3+CD16+CD56+, donde en el porcentaje de células de los grupos abuso y dependencia aumentan comparadas con el grupo control (Figura 23).

Manigawa et al, (2004), reportan que el consumo crónico de alcohol condujo a un aumento en la actividad y el número de células NKT en el hígado. Estas células expresan tanto receptores de células T como NK, son abundantes en el hígado y median funciones reguladoras y efectoras. Las células NKT por si solas o en combinación con las NK modulan

las respuestas del sistema inmune adaptativo por la secreción de citocinas y la mediación de las funciones efectoras citotóxicas por la perforina, TNF y Fas. En un modelo experimental de ratón, la alimentación crónica con alcohol condujo al aumento de las células NKT en el hígado, concomitante con una inducción de la lesión hepática (Jaruga et al, 2004). La activación de las células NKT muestran un aumento dramático en la lesión hepática, causando la muerte en la mayoría de los animales. Las células que inducen este efecto son células NKT, que median la lesión por Fas y mecanismo dependiente de TNF.

En las subpoblaciones de Linfocitos T CD4+, CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+ y en la relación CD4+/CD8+ no se muestran diferencias significativas al comparar consumidores vs grupo control.

12 CONCLUSIONES

Este estudio es el primer trabajo en población joven, donde se analiza el patrón de consumo de bebidas alcohólicas, mostrando que hay diferencias por género, edad, los parámetros conductuales determinados por la prueba Craving, indicando que los jóvenes pueden desarrollar dependencia al alcohol.

En cuanto al perfil linfocitario se presentaron alterados los porcentajes de linfocitos B, células NK y NKT de sangre periférica, lo cual indica que el consumo de alcohol tiene efectos sobre la frecuencia de las células involucradas en el sistema inmune innato y adaptativo, lo que podría propiciar que las personas que consumen alcohol tipo “binge drinking” u ocasión de consumo sean más propensas a contraer infecciones.

13 REFERENCIAS

- Abbas A., Lichtman A. (2006). Inmunología celular y molecular. Quinta Edición Madrid, España: Elsevier España S.A.
- Aguirre J. (2005). Capítulo 1: Anatomía e histología normales del hígado. En Conceptos actuales en hepatología. Editorial Masson Doyma. México. Pág. 3-8.
- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Vol. 4 Washington, DC.
- Alatalo P., Koivisto H., Puukka K., Hietala J., Anttila P., Bloigu R., Niemelä O. (2009). Biomarkers of liver status in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. Alcohol & Alcoholism. 44(2):199-203.
- Aragón C., Miguel M., Correa M. y Sanchis-Segura C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. Adicciones 14(supl. 1):23-42.

Arévalo JM., Masip GP., Abecia LC. (1997). Consumo de alcohol en una muestra de estudiantes universitarios. *Revista Española de Drogodependencias*. 22(1):15-34.

Arteel G. (2008). Silencing a killer among us. Ethanol impairs immune surveillance of activated stellate cells by natural killer cells. *Gastroenterology*. 134:351-353

Babor T., Campbell R., Room R., Saunders J. (1994). *Lexicon of alcohol and drug terms*. World Health Organization. Geneva.

Babor T., Higgins J., Saunders J., Monteiro M. (2001). AUDIT Cuestionario de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol: Pautas para su utilización en la atención primaria. WHO/MSD/MSB01.6a. Organización Mundial de la Salud. Consultado en http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf

Barrera LM., Drago ME., Pérez J., Zamora A. C., Gómez F., Sainz T., Mendoza F. (2004). Citometría de flujo: Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Rev Inst Nal Enf Resp*. 17(1):42-55.

Bagasra O., Howeedy A., Dorio R., Kajdacsy-Balla A. (1987). Functional analysis of T-cell subsets in chronic experimental alcoholism. *Immunology*. 61(1):63-9.

Batallas ZK., Cook R., Shey M., Coleman R. (2012). A dynamic flux in natural killer cells subsets as a function of the duration of alcohol ingestion. *Alcohol Clin Exp Res*. 36(5):826-834.

Bearer C., Bailey S., Hoek J. (2010). Advancing alcohol biomarkers research. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 34(6):941-945.

Campollo O. (2007). Capítulo 16. El alcoholismo en México En *Hepatología: Desde la biología molecular al diagnóstico, tratamientos y prevención*. Editorial Mc Graw Hill, México. Págs. 181-187.

Caraveo-Anduaga J., Colmenares E., Saldivar G. (1999). Diferencias por género en el consumo de alcohol en la Ciudad de México. *Salud Pública de México*. 41(3):177-188.

Charles J., Valeni L and Miller G. (2011). Binge drinking Australian Family Physician. 40(6): 569.

Comas D. (1994^a). Alcohol y adolescencia: claves de la interpretación. En alcohol y adolescencia: experiencia y programas de educación preventiva: actas del II Congreso de prevención desde la comunidad educativa. Madrid: FERE 31-46.

Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el plan nacional sobre drogas. (2007). Informe sobre Alcohol Ministerio de Sanidad y Consumo España. Pág. 47-49.

Composite International Diagnostic Interview (CIDI). The World Mental Health. Consultado en: <http://www.hcp.med.harvard.edu/wmhcredi/>

Courtney K., Polich J. (2009). Binge Drinking in Young adults: data, definitions and determinants. *Psychol Bull.* 135(1):142-156.

Crouch J. (2000). Anatomía humana funcional. Editorial CECSA, México Pág. 558-565.

Dalskov S., Immerdal L., Niels-Christiansen L., Hansen G., Schousboe A and Danielsen E. (2005). Lipid raft localization of GABA A receptor and Na⁺, K⁺-ATPase in discrete microdomain clusters in rat cerebellar granule cells. *Neurochem Int.* 46:489-499.

Das SK., Dhanya L., Vasudevan D. (2008). Biomarkers of alcoholism: an updated review *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 68(2):81-92.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 4th Edition Text Revision. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000.

Díaz A., Díaz R., Hernández C., Narro J., Fernández H., Solis C. (2008). Prevalencia del consumo riesgoso y dañino de alcohol y factores de riesgo en estudiantes universitarios de primer ingreso. *Salud Mental.* 31(4): 271-282.

Díaz JC. (2003). Capítulo 4: El hígado y el metabolismo de las proteínas plasmáticas. En *Conceptos actuales en hepatología.* Masson Doyma. México Pág. 201-210.

Doyle K., Hojnacki J., Cluette J. (1990). Ethanol-induced alterations in erythrocyte membrane phospholipid composition. *Am J Med Sci.* 299:98-102.

Druker CR. (2005). Fisiología médica. Editorial Manual Moderno. México Pág. 938.

Edenberg HJ. (2007). The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res. Health.* 30:5-13.

Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) (2008). Instituto Nacional de Salud México.

Encuesta Nacional de Juventud (ENJ) (2010). Instituto Mexicano de la Juventud. México.

Estruch R. (2002). Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones.* 14:43-61.

Eynard A., Valentich M. and Rovasio R. (2008). *Histología y embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares*. 4ª Edición. Editorial Medica Panamericana. México Págs. 696.

Fleming M., Mihic J., and Harris RA. *Ethanol En: Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGrawHill New York. Pág. 591-606.

Gal B, López M, Martín D y Prieto J. (2007). *Bases de la fisiología*. 2ª Edición. Editorial Tebar. Pág. 626.

Gao B, Jeong W and Tian Z. (2008). Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 47(2): 729-736.

Gao B., Radaeva S., Park O. (2009). Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 86(3):513-28.

Gao B., Bataller R. (2011). Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 141:1572-1585.

García UE, Mendieta CS, Cervera MG y Fernández HJ. (2003). *Manual SET de Alcoholismo Sociedad Española de Toxicomanías*. Editorial Panamericana. España. Pág. 109-129.

Gershwing M., Vierling J., Manns M. (2007). *Liver immunology principles and practice*. Publishing house Humana press. Printed in United States of America. Pag 40-82.

Goral J., Karavitis J., Kovacs E. J. (2008). Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. *Alcohol*. 42(4):237-247.

Guardia J., Segura L., Gonzalvo B., Trujols J., Tejero A., Suárez A., Martí A. (2004). Estudio de validación de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol. *Med Clin (Barc)*. 123(6):211-216.

Guo R., Ren J. (2010). Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. *Int J Environ Res Public Health*. 7:1285-1301.

Helm R., Wheeler G., Burks A., Hakkak R and Badger T. (1996). Flow cytometric analysis of lymphocytes from rats following chronic ethanol treatment. *Alcohol*. 13(5): 467-471.

Helms JB and Zurzolo C. (2004). Lipids as targeting signals: lipid rafts and intracellular trafficking. *Traffic*. 5:247-254.

Hernández-Gea V. & Friedman S. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 6:425–56

Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) (2006). "Estadísticas a propósito del Día Internacional de la Juventud" Datos Nacionales. México D.F.

Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) (2010). Consultado en <http://www.inegi.org.mx/Sistemas/temasV2/Default.aspx?s=est&c=17484>

Iraurgi I., Corcuera N. (2008). Craving: concepto y medición terapéutica. Norte de Salud Mental. 32:9-22.

Izquierdo M. (2002). Intoxicación alcohólica aguda. Adicciones. 14(1):175-192.

Jaruga B, Hong F, Kim W, Sun R, Fan S, Gao B. (2004). Chronic alcohol consumption accelerates liver injury in T-cell-mediated hepatitis: alcohol dysregulation of NF-kappaB and STAT3 signaling pathways. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 287:G471-G479.

Jerrells TR., Joe S., Domiati R. (1992). Effects of ethanol on parameters of cellular immunity and host defense mechanism to infectious agents. Alcohol. 9:459-463.

Jerrells TR., Smith W., Eckardt MJ. (1990). Murine model of ethanol-induced immunosuppression. Alcohol Clin Exp Res. 14(4):546-50.

Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos M, Barquilla P, Esquifino A. (2011). Continuous versus discontinuous drinking of an ethanol liquid diet in peripubertal rats: effect on 24-h variation of lymph node and splenic mitogenic responses and lymphocyte subset populations. Alcohol. 45:183-192.

Jung S., Akabas M and Harris R. (2005). Functional and structural analysis of the GABAA receptor $\alpha 1$ subunit during channel gating and alcohol modulation. J. Biol. Chem. 280:308-316.

Kabourdis PS. (2006). Lipid rafts in T cell receptor signalling. Mol Membr Biol. 23:49-57.

Kawashima Y., Someya Y., Shirato K., Sato S., Ideno H., Kobayashi K., Tachiyashiki K., Imaizumi K. (2011). Single administration effects of ethanol on the distribution of white blood cells in rats. The Journal of Toxicological Sciences. 36(3):347-355.

Kershenobich D. (2005). Capítulo 38 Hígado: Estructura y unidades funcionales. En Fisiología médica Manual Moderno México Pág. 427-434.

Kuntz E., Kuntz HD. (2005). Hepatology: Principles and practice. 2nd Edition. Springer Germany.

Laso F, Almeida J, Torres E, Vaquero JM, Marcos M y Orfao A. (2010). Chronic alcohol consumption is associated with an increased cytotoxic profile of circulating lymphocytes

that may be related with the development of liver injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 34(5):876-885.

Laso F., Pastor I., Orfao A. (2005). Sistema inmune y enfermedad hepática por alcohol. *Med Clin (Barc)*. 125(7):263-9.

López Austin A. (1994). Educación mexicana. Antología de documentos sahuaguntinos. México: Universidad Nacional Autónoma de México.

López-Jiménez J. (1998). Patrón de consumo de alcohol en pacientes captados en salas de urgencias. *Salud Pública de México*. 40(6):487-493.

Meadows GG., Wallendal M., Kosugi A., Wunderlich J and Singer DS. (1994). Ethanol induces marked changes in lymphocyte populations and natural killer cell activity in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 16(3):474-479.

Medina-Mora ME, Natera G, Borges G. (2002). Alcoholismo y abuso de bebidas alcohólicas. *Observatorio mexicano en tabaco, alcohol y otras drogas*. Secretaría de Salud. México. 15-25.

Méndez- Sanchez N., Guevara L., Uribe M. (2003). Capítulo 22: Pruebas de funcionamiento hepático. En *Conceptos actuales en hepatología*. Masson Doyma. México. Pág. 201-210.

Mescher AL. (2010). *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas 12th edition* McGraw-Hill.

Minagawa M, Deng Q, Liu Z-H, Tsukamoto H, Dennert G. (2004). Activated natural killer T cells induce liver injury by Fas and tumor necrosis factor- α during alcohol consumption. *Gastroenterology*. 126:1367-1399.

Miller AM., Horiguchi N., Jeong W., Radaeva S., Gao B. (2011). Molecular mechanism of alcoholic liver disease: Innate immunity and cytokines. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 35(5): 787-793.

Morales- García J., Fernández I., Tudón H., Escobedo J., Zárate A., Madrazo M. (2002). Prevalencia de consumo riesgoso y dañino de alcohol en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública*. México. 44:113-121.

Mora-Ríos J., Natera GJ., Juárez F. (2005). Expectativas relacionadas con el alcohol en la predicción del abuso en el consumo en jóvenes. *Salud Mental*. 28:82-90.

Muñoz Espinoza L. (2007). *Hepatología: Desde la biología molecular al diagnóstico, tratamiento y prevención*. Editorial Mc Graw Hill. México. 181-187.

Murphy K., Travers P., Walport M. (2009). *Inmunobiología de Janeway 7ª Edición*. Editorial Mc Graw Hill México D.F. Págs. 887.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2012). Understanding the impact of alcohol on human health and well being. College Drinking. Consultado en <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/special-populations-co-occurring-disorders/college-drinking>

Naude CE., Bouic P., Senekal M., Kidd M., Ferrett HL., Fein G. and Carey P. (2011). Lymphocyte measures in treatment-naïve 13-15-year old adolescents with alcohol use disorders *Alcohol*. 1-8.

Nelson S., Kolls JK. (2002). Alcohol, host defense and society. *Nat Rev Immunol*. 2:205-209.

Nobili V., Pinzani M. (2010). Paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 59:561-564.

Nobili V., Pinzani M. (2011). Alcoholic and non-alcoholic fatty liver in adolescents: A worrisome convergence. *Alcohol and Alcoholism*. 46(5):627-629.

Norma Oficial Mexicana. NOM-142-SSA1-1995, Bienes y Servicios. Bebidas Alcohólicas. Especificaciones Sanitarias. Etiquetado Sanitario y Comercial. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 3 de octubre de 1995.

Orfao A. and Rúa-Argüelles A. (1996). General concepts about cell sorting techniques. *Clinical Biochemistry*. 29(1):5-9.

Organización Mundial de la Salud (2010). Sobrepeso y Obesidad infantiles. Consultado en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>

Organización Mundial de la Salud (2011). Alcohol Nota descriptiva N°349. Consultado en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/index.html>

Organización Mundial de la Salud. Reporte Mundial de la Salud (2003). Consultado en <http://www.who.hr/whr>

Organización Panamericana de la Salud (PAHO) (2007). Alcohol y salud pública en las Américas: Un caso para la acción Washington, DC.

Ortiz R., Cortés L., González C., Cortés E y Betancourt M. (1999). Subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica de jóvenes sanos: Estudio por medio de citometría de flujo. *Bioquímica*. 24(1): 18-22.

Paston A. (2005). Alcohol in the body. *BMJ*. 330:85-87.

Pérez Tamayo R. (1983). El alcoholismo en México. Memorias del seminario de análisis. Sociedad Mexicana de Geografía y Estadística. Fundación de investigaciones sociales A. C. México. 127-133.

Quiroga AH., Mata MA., Zepeda VH., Cabrera AT., Herrera RG. (2003). Consumo de alcohol, tabaco y otras drogas en estudiantes universitarios. En: Consejo Nacional Contra las Adicciones (eds.) Observatorio mexicano en tabaco, alcohol y otras drogas. México: Consejo Nacional Contra las Adicciones. 85-89.

Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. (2003). The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. 98:1209-1228.

Ross MH., Pawlina W. (2008). Histología Texto y atlas a color con biología celular y molecular. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Págs. 624-640.

Sacanella E., Estruch R., Gayá A., Fernández-Solá J., Antúnez E., Urbano- Márquez A. (1998). Activated lymphocytes (CD25+ CD69+ cells) and diseases CD19+ cells in well-nourished chronic alcoholics without ethanol-related diseases. *Alcoholism: Clinical and experimental research*. 22(6):897-901.

Salgado M. (2002). Citometría de flujo: Fluorescencia-Activated Cell Sorting (FACS). En Curso de Métodos en Biotecnología Instituto de Biotecnología. UNAM. Pág. 1-18.

Singal AK., Anad BS. (2007). Mechanism of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. 41:761-772. Review.

Solov'ev AG., Degteva GN., Tedder IuR. (1995). Hematologic characteristics of patients with chronic alcoholism and people at risk. *Gematol Transfuziol*. 40(3):9-16.

Soyka M., Kranzler HR., Berglund M., Gorelick D., Hesselbrock V., Johnson BA., Möller HJ (2008). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry*. 9:6-23.

Spanagel R. (2009). Alcoholism: A system approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiol Rev*. 89: 649-705.

Szabo G and Mandrekar P. (2009). A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 33(2):220-232.

Szabo G., Dolganiuc A., Dai Q. and Pruett S. (2007). TLR4, Ethanol, and Lipid Rafts: A new mechanism of ethanol action with implications for other receptor-mediated effects. *The Journal of Immunology*. 178:1243-1249.

Téllez J., Cote M. (2006). Alcohol etílico: Un tóxico de alto riesgo para la salud humana socialmente aceptado. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 54(1): 32-47.

Toth A., Fackelmann J., Pigott W., Tolomeo O. (2004). Tuberculosis prevention and treatment. *Can Nurse*. 100:27-30. Review.

Wilson KC., Saukkonen JJ. (2004). Acute respiratory failure from abused substances. *J Intensive Care Med*. 19:183-193. Review.

Wood WG., Gorka C., Schroeder F. (1989). Acute and chronic effects of ethanol on transbilayer membrane domains. *J Neurochem*. 52:925-930.

World Health Organization. (2003). WHO to meet beverage company representatives to discuss health-related alcohol issues. Consultado en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr6/en/>

Zakhari S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*. 29(4):245-54.

14 ANEXOS

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 publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de 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

ANEXO 2

AUDIT

Por favor coloca el número de la respuesta para cada pregunta en el recuadro.

<p>1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? (0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10) (1) Una o menos veces al mes (2) De 2 a 4 veces al mes (3) De 2 a 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana</p> <input type="text"/>	<p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <input type="text"/>
<p>2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal? (0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7, 8, o 9 (3) 10 o más</p> <input type="text"/>	<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <input type="text"/>
<p>3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario <i>Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0</i></p> <input type="text"/>	<p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <input type="text"/>
<p>4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <input type="text"/>	<p>9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año</p> <input type="text"/>
<p>5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario</p> <input type="text"/>	<p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año.</p> <input type="text"/>

ANEXO 3

Escala Multidimensional de Craving de Alcohol (E.M.C.A.)

(Guardia Serecigni y cols., 2004; 2007)

INSTRUCCIONES:

Por favor, lea atentamente cada una de las preguntas y respuestas que vienen a continuación. Debe tener en cuenta que no todas las preguntas se plantean en el mismo sentido y asegúrese de que responde lo que realmente siente. No piense demasiado las respuestas ni emplee mucho tiempo en contestarlas.

Durante LA ÚLTIMA SEMANA	MUY DE ACUERDO	BASTANTE DE ACUERDO	NI DE ACUERDO NI EN DESACUERDO	BASTANTE EN DESACUERDO	MUY EN DESACUERDO
1. He tenido ansia de Beber	5	4	3	2	1
2. Habría hecho casi cualquier cosa por beber	5	4	3	2	1
3. He deseado beber	5	4	3	2	1
4. He podido controlar completamente mi deseo de beber	5	4	3	2	1
5. Tomar una copa habría sido ideal	5	4	3	2	1
6. He estado pensando la manera de ir a por una bebida	5	4	3	2	1
7. Beber hubiera sido maravilloso	5	4	3	2	1
8. He tenido muy a menudo la mente ocupada con imágenes relacionadas con la bebida	5	4	3	2	1
9. Las ganas de beber han sido muy intensas	5	4	3	2	1
10. Me hubiera sentido mejor si hubiera podido beber	5	4	3	2	1
11. He experimentado una vez o más un intenso deseo de beber	5	4	3	2	1
12. Aunque hubiese tenido la oportunidad no hubiera bebido	5	4	3	2	1