

39
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



LO HUMANO
ES
DE NUESTRA REFLEXION

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

*"Evaluación de enzimas hepáticas y bilirubinas
en alcohólicos crónicos"*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

OBREGÓN SÁNCHEZ ARTURO

ASESORES: DR. VICTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
QFB MARTHA A. SANCHEZ RODRIGUEZ



MÉXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

OCTUBRE DE 1997



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.

TRABAJO REALIZADO:
EN EL LABORATORIO DE GERONTOLOGIA CLINICA DE LA FACULTAD
DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA".

U.N.A.M.

SINODALES:

PRESIDENTE	DR. RUBEN MARROQUIN SEGURA.
VOCAL	M.C. VICTOR MANUEL MENDOZA NUÑEZ.
SECRETARIO	Q.F.B. MARTHA A. SANCHEZ RODRIGUEZ.
SUPLENTE	Q.F.B. MA. DEL PILAR CEDILLO MARTINEZ.
SUPLENTE	Q.F.B. RAQUEL RETANA UGALDE.

AGRADEZCO A MIS PADRES POR DARME LA VIDA Y LA LIBERTAD
DE PENSAR, ASÍ COMO SU CONFIANZA Y APOYO EN TODAS MIS
METAS.

Agradezco el apoyo de mis hermanos.

También agradezco los ánimos de mis amigos, en especial
a Aurelia, Griselda y a Miguel.



INDICE.

	Paginas.
1. Resumen.	1
2. Introducción	2
3. Marco Teórico	5
3.1.1.Estadísticas en México.	6
3.1.2.Diagnóstico del Alcoholismo.	8
3.1.3.Clasificación del Alcoholismo.	9
3.1.4.Efectos Sociales.	12
3.1.5.Efectos Físicos.	14
3.2.Alcohol Etílico.	16
3.2.1.Metabolismo del Etanol.	18
3.2.2.Radicales Libres.	22
3.2.3.Antioxidantes.	25
3.3.Hígado.	26
3.3.1.Mecanismos de Regeneración Hepática.	28
3.3.2.Pruebas de Funcionalidad Hepática.	31
4. Problemas.	38
5. Hipótesis.	39
6. Objetivo.	39
7. Material y Método.	40
7.1.VARIABLES.	41
7.2.MATERIAL.	41
7.3.EQUIPO.	41
7.4.DIAGRAMA DE FLUJO.	42
7.5.TÉCNICAS.	43

7.5.1. Bilirrubinas.	43
7.5.2. Colinesterasa.	45
7.5.3. Gamma-Glutamil-Transferasa.	46
7.5.4. Aspartatoaminotransferasa.	46
7.5.5. Alaninaminotransferasa.	47
7.6. Diseño Estadístico.	49
8. Resultados.	51
9. Discusion de Resultados.	63
10. Conclusiones.	67
11. Anexo.	68
12. Bibliografía.	70

1.-RESUMEN.

El alcoholismo es un problema de salud pública mundial, se sabe que en México existe una tasa de 13'200 por 100'000 habitantes de bebedores problema. Se ha reportado que a pesar de encontrarse en un periodo de abstinencia, el alcohólico presenta valores hepáticos de Bilirrubinas, Aspartato aminotransferasa, Alaninaminotransferasa, Gamma Glutamil Transferasa y Colinesterasa diferentes a los que tienen los individuos abstemios, aunque otro grupo de autores indican que los valores son semejantes entre los dos grupos; por ello, al observar esta controversia, en el presente estudio se compararon ambos grupos, cada uno de 100 individuos en un rango de 25 a 45 años de edad donde los bebedores tenían un intervalo de abstinencia de 4 semanas a un año. Se observó que los resultados de todas las determinaciones caen dentro de los límites de referencia reportados por la literatura para ambos grupos, sin embargo, presentan una diferencia significativa entre los grupos (con un $\alpha=0.05$), lo que puede sugerir que el hígado se encuentra susceptible a sufrir daño en el grupo de bebedores, más que encontrarse un daño en él, como lo muestra su actividad funcional. Esto también nos puede indicar que hay una posible regeneración hepática en los alcohólicos en periodos de abstinencia.

2.-INTRODUCCIÓN.

El alcoholismo es considerado como un problema de salud pública en México, ya que tiene repercusiones a diferentes niveles y estratos en la sociedad. En este sentido, se reconocen aproximadamente a 26 millones de bebedores en el país, de los cuales existe un 19.2% que son bebedores problema o alcoholicos crónicos.¹

Se cataloga como bebedores problema a los sujetos que ingieren gran cantidad de bebidas alcoholicas, cuyas repercusiones no solo se limitan al paciente sino tambien a su familia y a la sociedad en general, ya que potencialmente son pacientes de hospitalización debido al daño hepático que ellos mismos se provocan al consumir el alcohol.²

Por esta razón se han buscado diversas formulas para poder realizar un diagnóstico adecuado para el paciente enfermo de alcoholismo, proponiendose una gama de instrumentos, de los cuales el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) es el recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Este es un instrumento de facil manejo y aplicación para el diagnóstico.

Por otra parte el laboratorio clinico propone una serie de determinaciones bioquimicas para hacer seguimiento y control de estos pacientes, pudiendo detectar un consumo reciente o agudo, y crónico, sin embargo, dentro de estas determinaciones se ha encontrado que los resultados anormales no sólo se presentan en el alcoholismo agudo, sino que tambien se observan en un importante número de patologías hepáticas como son la hepatitis, hígado graso, cirrosis, etc. En el caso de pacientes con alcoholismo crónico, se suma el hecho de que además pueden padecer, alguna alteración hepática, por lo que es difícil diferenciar si la elevación de los valores bioquimicos se debe al consumo del alcohol o a otra enfermedad.^{3,4}

Las determinaciones bioquímicas empleadas más frecuentemente para el seguimiento de alcoholismo son la Gamma Glutamil Traspeptidasa (γ -GT) y en algunos casos la Aspartato aminotransferasa (AST), que también se emplean en el diagnóstico de diversas enfermedades hepáticas.

Otras enzimas importantes en la evaluación de la funcionalidad hepática son:

La Colinesterasa (CHE).

La Alanina aminotransferasa (ALT).

También, otro parámetro bioquímico que tiene una gran importancia en el seguimiento de diversas patologías hepáticas son las bilirrubinas.

Algunos autores han observado que los pacientes alcohólicos crónicos con un periodo de abstinencia mínima de cuatro semanas presentan valores semejantes a los que tienen los individuos abstemios sanos¹¹, sin embargo, algunos otros informan que se presentan valores diferentes en el mismo grupo.^{12,13}

Por otro lado, al considerar los datos emitidos por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) que informa la cantidad de bebedores crónicos existentes en el país (19 200 por 100 000 habitantes), y lo reportado por la Secretaría de Salud con respecto a la mortalidad debido a las enfermedades hepáticas que se encuentran relacionadas con el alcoholismo (27.1 por 100 000 habitantes), se demuestra una clara incongruencia entre los datos, lo que nos sugiere que el daño ocasionado por el etanol es reversible, esto concuerda con lo reportado por De Marchio, Roman y otros autores, sin embargo, en oposición a lo anterior, algunos otros informan que los datos reportados por el laboratorio clínico realmente tienen una variación con respecto a los individuos abstemios sanos, y que esta diferencia aparentemente no se identifica como patológica, y simplemente pasa desapercibida por el clínico.

Al observarse esta controversia, en el presente estudio se compararon dos grupos, uno de alcohólicos crónicos y uno de abstemios, para poder determinar de manera indirecta los factores de regeneración y crecimiento hepático.

3. MARCO TEORICO.

En México el alcoholismo es un problema de salud pública que afecta al individuo a diferentes niveles y al medio que lo rodea, propiciando desequilibrios mentales y/o emocionales con un comienzo insidioso y una trayectoria prolongada que afecta a las familias e incluso provoca su desintegración.

En la actualidad se reconoce al alcoholismo como un padecimiento de origen biológico, cuya influencia sociocultural es determinante. En este sentido la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el año de 1952 considera al alcoholismo como una enfermedad, por otro lado en el año de 1974 describe al mismo como una farmacodependencia, definiéndola como: "Un estado psíquico y a veces también físico, que resulta de la interacción entre un organismo vivo y una droga. Se caracteriza por respuestas conductuales y de otro tipo que denotan una compulsión a tomar la droga en forma continua o periódica con la finalidad de experimentar sus efectos psíquicos o para evitar el malestar que produce abstenerse de tomarla".

Sin embargo en 1979 la misma OMS define al sujeto enfermo de alcoholismo como alcohólico diciendo que "son aquellos bebedores excesivos cuya dependencia al alcohol ha alcanzado un grado tal que presentan notables trastornos mentales o interferencias con su salud mental o física, con sus relaciones interpersonales y su funcionamiento social y económico, o bien tienen signos claros de la tendencia a orientarse hacia tales síntomas. Es por esto, entonces, que tales personas requieren tratamiento".

Por otro lado existen diversas definiciones sobre el alcoholismo entre las que podemos resaltar las siguientes:

- Keller indica que el alcoholismo es "una enfermedad crónica de carácter físico, psíquico o psicosemático, que se manifiesta como un trastorno de la conducta y se caracteriza por la ingestión repetida de bebidas alcohólicas, hasta el punto de que excede lo que se acepta socialmente y que interfiere con la salud del bebedor, con sus relaciones interpersonales o con su capacidad para trabajar".¹¹

- American Society of Addiction Medicine lo define como "una enfermedad crónica, progresiva y potencialmente fatal, que se caracteriza por la tolerancia y la dependencia física o alteraciones orgánicas patológicas o ambas, como consecuencia directa o indirecta del alcohol ingerido".¹²

Como se observa, sin importar el origen de la definición, aparece de manera constante que es una enfermedad que afecta a nivel social y físico, y por ello es preciso buscar sistemas adecuados para su tratamiento, por lo que se requiere, ante todo, advertir su impacto en el organismo para poder reconocer como afecta la salud pública en México, por ello es importante observar cual es la estadística reportada a últimas fechas.

3.1.1. Estadísticas en México.

El alcoholismo ocupa actualmente el tercer lugar de las drogas de elección¹³ y se presume que hay 28 millones de bebedores aproximadamente, de los cuales un 16.2% lo consume de una a cuatro veces por semana como mínimo¹⁴ considerándolos como bebedores frecuentes de alto nivel y bebedores consuetudinarios, y 19'200 por 100'000 son

bebedores problema. Cabe destacar que el 78. de los bebedores se encuentran en el Distrito Federal y en la zona conurbada lo que centraliza el problema."

Por otra parte la mortalidad causada por el consumo de bebidas a nivel nacional (cirrosis hepática alcohólica) según el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) fue de 517.43 casos por 100'000 habitantes tan sólo en el año de 1990 , que cambia drásticamente con lo reportado en el año de 1993 por la Subsecretaría de Planeación de la Dirección General de Estadística e Informática de la Secretaría de Salud (SSA), donde se reporta una tasa de mortalidad del 23.2 por 100'000 habitantes debido a cirrosis hepática y otras enfermedades afines al hígado, y otra tasa del 3.9 por 100'000 habitantes fallecidos por el síndrome de dependencia al alcohol , si sumamos estos valores encontramos una tasa total de 27.1 por 100'000 habitantes, dato que no coincide con lo reportado años atrás por el INEGI, lo que representa una incongruencia en los resultados en el país.

Asimismo la Encuesta Nacional de Salud en el trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de 1993 reporta un 59 de consumo de alcohol contra un 41 de trabajadores que no consumen el mismo, mostrando con esto último el gran problema que existe en nuestro país debido al alcohol."

Como puede observarse, en nuestra población el alcoholismo se puede considerar como un problema de salud pública", por lo que es importante disponer de métodos de diagnóstico confiables y de fácil aplicación, con el fin de establecer programas preventivos de detección oportuna.

3.1.2. Diagnóstico del Alcoholismo.

Para poder diagnosticar el alcoholismo se han propuesto diversos instrumentos, entre los que podemos resaltar los siguientes:

⇒ El CAGE (Cut.- excluido; Annoyed.- molesto; Guilty.- culpable; Eye-opener.-revelación) que mediante cuatro preguntas básicas ha resultado ser una prueba altamente discriminativa.⁴⁰

⇒ El MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) que tienen una sensibilidad del 96 y una especificidad del 60, muy utilizado en la investigación médica.⁴¹

⇒ El DIS (Diagnostic Interview Schedule).

⇒ El MAC (Mac Andrew Scale).

⇒ El ERA (Essential-Reactive Alcoholism).

⇒ El ASI (Addiction Severity Schedule).⁴²

⇒ El CME (credit quiz) que fue avalado por la Asociación Médica Americana.

Sin embargo, el instrumento recomendado por la OMS para realizar estudios epidemiológicos con referencia al alcoholismo es el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), que fue validado en México por De la Fuente en 1992 a través de un estudio multicéntrico, demostrando su validez y su utilidad para diferentes culturas, su sensibilidad es del 90 y su especificidad es el 89. Este instrumento consta de 10 preguntas de fácil aplicación⁴³, por lo cual fue elegido para el presente estudio.

3.1.3. Clasificación del alcoholismo.

El alcoholismo se clasifica en las siguientes categorías:

◊ Alcohólicos crónicos: aquellos individuos que ingieren bebidas alcohólicas de manera frecuente, con cortos periodos de abstinencia, realizándolo por espacio mínimo de 7 años.

◊ Alcohólicos agudos: aquellos individuos que ingieren bebidas alcohólicas hasta embriagarse.

◊ Abstemios: aquellos individuos que no ingieren bebidas alcohólicas.

Asimismo Jellinek clasifica el alcoholismo en cinco especies.

◊ 1) Alcoholismo alfa: Consumo excesivo de bebidas alcohólicas por razones meramente psicológicas, no hay dependencia física.

◊ 2) Alcoholismo beta: Consumo excesivo de bebidas alcohólicas en forma social, y no existe dependencia física.

◊ 3) Alcoholismo gamma: Consumo excesivo de bebidas alcohólicas con un máximo y de forma fluctuante, en los cuales el paciente se pierde por largos tiempos, existiendo dependencia física.

◊ 4) Alcoholismo delta: Consumo excesivo de bebidas alcohólicas de manera estable o constante, sin que el paciente se pierda, ya existe dependencia física.

◊ 5) Alcoholismo épsilon: Consumo excesivo de bebidas alcohólicas por un periodo corto (borracheña) con periodos largos de abstinencia, la anteriormente llamada dipsomanía.

El autor de esta diferenciación indica que era necesario realizar una mayor y exhaustiva investigación para poder establecer una clasificación mas completa.^{10,11,12}

Por otro lado en la Encuesta Nacional de Adicciones para los diferentes patrones de consumo utilizó la siguiente clasificación:¹³

◊ Bebedores: Individuos que han consumido alcohol en los últimos dos años, con independencia de cantidad y frecuencia.

◊ Bebedores consuetudinarios: Personas que reportan consumir una vez por semana o con mayor frecuencia, y que consumen cinco o más copas por ocasión.

◊ Bebedores frecuentes de alto nivel: Personas que reportan consumir una vez por semana o con mayor frecuencia, y que consumen cinco o más copas por ocasión. (por lo menos una vez al año)

◊ Bebedores frecuentes de bajo nivel: Personas que reportan consumir una vez por semana o con mayor frecuencia, y que no consumen 5 o más copas por ocasión.

◊ Bebedores moderados de alto nivel: Personas que reportan beber de una a tres veces al mes y ocasionalmente toman 5 o más copas.

◊ Bebedores moderados de bajo nivel: Personas que reportan consumir de una a tres veces al mes, menos de 5 copas por ocasión.

◊ Bebedores poco frecuentes: Personas que reportan consumir de una ocasión por mes, y por lo menos una vez al año, independientemente de la cantidad.

0 No bebedores: No reportan consumo de bebidas alcohólicas.

0 Ex-bebedores: Los que habiendo consumido en cualquier cantidad y frecuencia no lo han hecho en los dos últimos años.

Es claro que intentar clasificar el alcoholismo no es fácil y como enfermedad afecta a millones de hombres sin respetar la edad, clase social, o el grado de escolaridad con serias afecciones y repercusiones tanto sociales como físicas.

Para poder hablar de los efectos del alcoholismo es necesario conocer cuáles son las causas que lo originan, sin embargo, esto último no es nada fácil ya que no es posible pensar en una causa única y aislada para que una persona beba en exceso, ya que hay multiplicidad de causas, y si reconocemos al alcohol como una droga que a corto plazo elimina o mitiga una amplia variedad de sentimientos desagradables ; y que en cantidades moderadas puede estimular el apetito, ser tranquilizante, producir euforia, y hasta actuar como sedante , lo que favorece el comienzo insidioso con una trayectoria prolongada de una adicción al alcohol.

Es preciso recordar que los alcohólicos manifiestan incapacidad para construir defensas internas contra la ansiedad como las que emplean individuos normales con rasgos neuróticos, por lo que sufren de ansiedad e irritabilidad en su mayoría ; así que el aburrimiento, las tensiones, el estrés, la vida agitada, los problemas económicos, los conflictos familiares, la neurosis, el ocio y la soledad son sólo algunas de las raíces del desequilibrio mental y emocional que provoca el

alcoholismo¹¹, pero al final de este proceso el alcohólico es de "todo o nada".¹²

Por otro lado, salvo por principios religiosos, fisiológicos y/o nutricionales, el uso del alcohol en diversos aspectos de la sociedad humana es promovido y considerado como una práctica aceptada¹³, aunque si observamos sus consecuencias, tan solo en los Estados Unidos (E.U.A.) en el año de 1975 se tuvo un impacto económico de 43 billones de dólares, y para 1982 el costo se incremento a 120 billones de dólares, calculando un costo de 10 000 dólares por alcohólico¹⁴; además que de 11 a 22 del total de las hospitalizaciones tanto en E.U.A. como en el Reino Unido (U.K.) se deben al alcoholismo¹⁵, siendo la mayor causa la enfermedad hepática, lo que indica que el etanol y/o sus productos metabólicos son hepatotóxicos¹⁶, dependamos un problema de salud pública de los más graves de nuestro tiempo, que no respeta sexo, edad, clase social ni nivel escolar.¹⁷

3.1.4.Efectos Sociales.

Desde el punto de vista social aparte de la gran derrama económica en la cual se convierten este tipo de pacientes, también se encuentran afectando inconscientemente o en algunas ocasiones conscientemente a las personas que están a su alrededor en sitios tales como: el hogar, el trabajo, las fiestas, la calle misma, etc.¹⁸

Por lo tanto, la población en general se encuentra con una actitud predispuesta hacia ellos, debido a estos contactos ulteriores, que han formado un estereotipo atribuible a todos los alcohólicos.¹⁹

Si bien cada persona es diferente, los alcohólicos tienen patrones que pueden ser considerados de la manera siguiente.

◊ Niegan en todo momento tener un problema con la bebida alcohólica.

◊ Se dice que son personas emocionalmente débiles, que se ven afectados por el más mínimo problema y lo rehuyen bebiendo.

De lo anterior, lo más importante son las consecuencias directas, ya que estos pacientes se tornan irritables, con mal carácter, en ocasiones agresivos y hasta pendencieros, logrando únicamente el aislamiento social, ya que existe un rechazo hacia ellos.

Una de las víctimas más importantes del alcohólico son sus familias, ya que ellos son los primeros que tienen que tratar con él, y la falta de preparación para manejarlos favorece la desintegración familiar, e incluso los hijos de padres alcohólicos tienen alta probabilidad de ser alcohólicos en etapa adulta.

A nivel laboral, el alcoholismo favorece de sobre manera los accidentes, poniendo en riesgo no sólo la vida de ellos si no también la de otras personas que se encuentran a su alrededor, lo que origina que fácilmente pierdan su fuente de trabajo por negligencia o por el despido de su patron en cuanto sabe de su enfermedad.

También son causantes de una gran cantidad de accidentes de tráfico, en los cuales no sólo se ven afectados los pacientes alcohólicos, sino también, terceras personas que incluso terminan hospitalizadas o en el peor de los casos muertas.

La lista de efectos a nivel social que favorece el rechazo a los pacientes alcohólicos es interminable, pero sobretodo, quien más se encuentra afectado por la enfermedad es el propio paciente alcohólico, que no logra una integración adecuada con su medio ambiente y, por lo tanto es excluido de todos los estímulos afectivos que él requiera.

3.1.5.Efectos Físicos.

Existe una íntima relación en la predicción de la mortalidad por diversas causas y el alcoholismo⁽¹³⁾ que van desde accidentes hasta consecuencias puramente médicas⁽¹⁴⁾ es importante mencionar que la cantidad de etanol causante de enfermedad es variable de una persona a otra y de una raza a otra⁽¹⁵⁾, dependiendo de diversos factores como son:⁽¹⁶⁾

- ◊ Predisposición genética.
- ◊ Estado nutricional.
- ◊ Infecciones concomitantes.

Así por ejemplo un individuo susceptible de daño con 35 g/día de alcohol puede sufrir una lesión, sin embargo, la mayoría de los casos requieren ingerir 80 g/día de alcohol durante un lapso de 10 a 15 años para sufrir un daño perceptible⁽¹⁷⁾, es decir, la enfermedad se encuentra relacionada directamente con la cantidad y la frecuencia de ingesta alcohólica.

Hay una amplia lista de trastornos en el organismo causados por el alcoholismo, como son:

- ◊ Afecciones estomacales: mala digestión, estreñimiento, úlceras, diarreas, vómitos, etc., ya que

es precisamente en este órgano donde se absorbe el alcohol ingerido.^{100,101}

◊ Daño cardíaco: mucho se ha mencionado del papel cardioprotector del alcohol en pequeñas cantidades, sin embargo, en estudios recientes se ha observado una conexión entre el tiempo de vida máximo y el consumo de alcohol, por el daño causado en las células musculoesqueléticas, así como la inhibición de proteínas cardíacas.¹⁰²

◊ Coagulopatias, trombocitopenias y leucopenias.¹⁰³

◊ Alteraciones en la función reproductora: por la posible esterilidad de las mujeres, debido a efectos tóxicos sobre el sistema endocrino. En los hombres, atrofia testicular con afectación a la biosíntesis y maduración de las células germinales.¹⁰⁴

◊ Alteraciones en las membranas de los eritrocitos, los cuales utiliza para su transportación, ya que forma enlaces reversibles.¹⁰⁵

◊ A nivel cerebral: se sospecha de un envejecimiento prematuro, debido a que los cambios provocados por el envejecimiento son similares a los que se observan en el alcoholismo, sobretudo del hemisferio derecho, aunque ambos hemisferios se encuentran influenciados por una degradación semejante por el deterioro funcional asociado con el envejecimiento y el alcoholismo.¹⁰⁶

◊ Incluso el acetaldehído, que es un metabolito muy reactivo del etanol, puede encontrarse involucrado en la formación de falsos neurotransmisores.¹⁰⁷

Se puede continuar con una lista mayor de patologías atribuibles a la ingesta de alcohol, pero hay que destacar que, el órgano que más se ve afectado por su ingesta es el

higado, ya que en él se realiza casi en su totalidad el metabolismo del etanol, eliminándose tan sólo de 2 a 10% por vía renal o pulmonar¹¹, sin un mecanismo de almacenamiento o de retroalimentación en su proceso de oxidación. Por lo tanto en el hígado puede propiciarse hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica y hasta un coma hepático que conlleva a la muerte.¹²

Es evidente que la toxicidad por ingesta de etanol, no sólo se debe a este, sino también a todos los compuestos metabólicos producidos de su oxidación, ya que se manifiesta un incremento sobre la producción de intermediarios reactivos de oxígeno, entre ellos radicales de oxígeno produciendo estrés oxidativo.¹³

Por lo cual es de suma importancia conocer en detalle el metabolismo del alcohol etílico dentro del organismo, así como sus repercusiones bioquímicas y fisiopatológicas.

3.2. ALCOHOL ETÍLICO.

Sin importar el tipo de bebida que sea ingerida, su constituyente principal es el alcohol etílico o el etanol. Las diferencias en las bebidas se deben al proceso de producción y a las materias primas utilizadas para la fermentación, por ejemplo la uva se emplea para el vino, la cebada para la cerveza, etc., es decir, todas las bebidas alcohólicas se deben a la fermentación de carbohidratos¹⁴, por lo que los daños se deben más a la cantidad de bebida ingerida que al tipo de esta.¹⁵

El alcohol así obtenido tiene una fórmula condensada C_2H_6O , con un peso molecular de 46.07, del cual el 52.14% corresponde al Carbono, el 13.13% al hidrógeno y el 34.74% al Oxígeno. Al desarrollar la fórmula condensada (Fig. 1)

se observa el grupo característico de la familia de los alcoholes (-OH), el cual le proporciona una miscibilidad con el agua y con muchos líquidos orgánicos, por lo cual es ampliamente empleado en la industria.



Fig. 1. Fórmula desarrollada del Etanol. Manual Merck, 1993.

Básicamente es un líquido claro incoloro, con aroma penetrante, inflamable, de sabor seco, que absorbe agua del aire, con una densidad de 0.789 y un punto de ebullición de 78.5°C.

Por sus características la utilización en la industria es como disolvente o medio para realizar diversos procesos, sin embargo, el hombre ha preferido utilizarlo en la fabricación de bebidas alcohólicas ya que se han encontrado testimonios en diferentes latitudes en todas las culturas humanas de bebidas embriagantes desde tiempos antiguos, basta recordar que su consumo actual produce a nivel económico la generación de ganancias y empleos, actuando a un nivel global que implica el desarrollo de diversas actividades, provocando con esto la alcoholización de la sociedad.

Hasta ahora se menciona al etanol como un compuesto, y sus efectos más evidentes en el paciente alcohólico, sus efectos médicos e incluso sus efectos sociales, pero para comprender todo lo anterior es necesario observar los pasos y mecanismos que sigue éste en su paso por el cuerpo, y

para ello es indispensable conocer las vías que utiliza para ser metabolizado hasta su eliminación, y en que mecanismos se encuentran involucrados tanto él como sus productos metabólicos y en que afecta a estos mecanismos.

3.2.1.1. Metabolismo del etanol.

El alcohol etílico o etanol se puede encontrar en el organismo debido a una producción endógena o por un aporte exógeno; la producción endógena ocurre gracias a la flora intestinal siendo en cantidades minúsculas por lo cual no tiene ninguna importancia o repercusión para el organismo, sin embargo, la ingesta exógena puede llegar a representar de un 30 a un 35% del aporte energético y ni siquiera una ingesta adecuada de nutrientes en la dieta impiden la aparición de anomalías.

El etanol se absorbe rápidamente en el estómago, intestino delgado y colon, siendo transportado al hígado, por la vena portal y finalmente en este se oxida por las enzimas citoplasmáticas y mitocondriales de los hepatocitos.

El alcohol etílico en el hígado es capaz de desplazar a un gran número de substratos, hasta en un 90%, ya que en este órgano se realiza la mayor parte de su oxidación, razón por la cual se ve el desarrollo de enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol.

Basicamente hay tres sistemas encargados de la oxidación del etanol: (Fig. 2)

1.- Sistema de la enzima Alcohol deshidrogenasa.
(ADH).



2.- Sistema de la Oxidación Microsomal del Etanol.
(MEOS):



3.- Sistema de la Catalasa.



Fig. 2. Sistema de oxidación del etanol. Mendemann, 1982.

De ellos, el que afecta normalmente la función oxidante es el sistema de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), ocupándose en más de un 70% cuando existe un ingesta excesiva del alcohol, en estos casos también interviene de manera importante el sistema de oxidación microsomal del etanol (MEOS) hasta con un 50%, y finalmente el sistema que en menor cantidad se encuentra involucrado es el de la catalasa, ya que tiene como factor limitante la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Como se observa en las reacciones anteriores en cada caso se produce acetaldehído como primer producto metabólico. En el caso de la ADH, se generan equivalentes reducidos del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), que junto con el acetaldehído provocan un desbalance en el estado redox de la mitocondria hepática, ya que el NADH formado se debe oxidar para generar NAD^+ y permitir que éste acepte equivalentes reductores, siendo tal la cantidad que supera su capacidad de utilización, afectando el hepatocito en

general, por lo que probablemente el NADH como el principal contribuyente a este daño.

Además del desbalance en el estado redox, el etanol interfiere con el proceso de la comunicación intercelular del hígado, ya que al autoregular su volumen debido al estrés osmótico provocado por la ingesta de alcohol, este se vuelve más sensible a responder a la interleucina-6 (IL-6), la cual juega un papel importante en la regulación de su funcionalidad debido a que tiende a producir inflamación hepática y hepatomegalia, provocando cambios en la conductancia del K⁺, afectando la membrana, lo que resulta en un momento dado contrapuntado, porque se produce un daño irreversible en el hepatocito.

Sin embargo no es el único efecto existente ya que el acetaldehído antes de ser metabolizado, puede interactuar con grupos aminos libres de proteínas formando un aducto (una base de Schiff) que con un exceso en la reducción de equivalentes promueve su estabilización, estos aductos provocan el funcionamiento general de las células, ya que afectan a proteínas microsomiales, citoplasmáticas e incluso de la membrana plasmática.

Así mismo estos generan una respuesta inmune, ya que se forman anticuerpos contra el aducto (proteína-acetaldehído) que afectan también a las proteínas normales del hepatocito debido a la especificidad del sistema inmune, por lo cual el daño generado por el alcohol no es totalmente reversible después de un tiempo de abstinencia como lo informan algunos autores dentro de la literatura.

Es importante hacer notar que la actividad de la ADH depende de una gran cantidad de factores como son:

- ◊ Nutricionales.
- ◊ Endocrinos.
- ◊ Genéticos.

El factor hereditario o genético es responsable de la tolerancia o no tolerancia a la bebida alcohólica¹⁰⁰, ya que la enzima ADH se encuentra codificada por el gen P45011E1, y presenta un polimorfismo; esto se ve expresado en las diferencias encontradas entre los caucásicos y los orientales con respecto a la tolerancia alcohólica, por citar uno de los ejemplos más socorridos en este campo.¹⁰¹

Se debe recordar que el acetaldehído no es el producto final de la oxidación del etanol, debido a que tiene como producto metabólico al acetato, que se obtiene gracias a la Aldehído deshidrogenasa (ALDH) quien metaboliza al acetaldehído en un CO_2 mediante la siguiente reacción:(Fig.3)



Fig. 3. Reacción metabólica del acetaldehído via aldehído deshidrogenasa. Veech, 1994.

Esta reacción de oxidación se efectúa sin importar el mecanismo que se sigue para llegar acetaldehído, y al igual que otras reacciones, en esta también existe la formación de equivalentes del NADH e iones hidrógeno, los cuales incrementan su efecto negativo sobre el metabolismo celular normal^{102,103,104,105}, por si esto fuera poco,

el acetato formado se convierte en acetil coenzima A generando AMP, que es el producto de la hidrólisis de 5'-nucleotidasa y produce adenosina que actúa como un vasodilatador que afecta a la arteria hepática y vena porta encargadas de la irrigación sanguínea, por lo que existe un déficit de nutrientes adecuados en el hepatocito, esto se efectúa mediante la siguiente reacción: (Fig. 4.)



Fig.4. Reacción de la formación de la acetil coenzima A. Bharavan, 1974.

Esta reacción se efectúa en la mitocondria al igual que las reacciones anteriores, lo que explica el porque este organelo se ve afectado en gran medida por la ingesta de bebidas alcohólicas. (10,11)

Como se notó en los parrafos anteriores, en la mayoría de las reacciones se encuentra involucrado el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), el cual al ser reducido genera iones superóxido y peróxido que efectúan una reacción de oxidación con el hierro produciendo radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y otros radicales (12), en su conjunto estas especies se conocen como radicales libres.

3.2.2.Radicales Libres.

Los radicales libres se producen de forma continua en el organismo durante el curso del metabolismo celular, son especies químicas (moléculas o átomos) con un electrón no

apareado, y la presencia de uno o más electrones desapareados causa que sean altamente reactivos^{11,12}, por lo que son muy oxidantes alterando las células a diferentes niveles a concentraciones bajas¹³, por lo tanto se presume que originan un estrés continuo en la célula provocándole un daño que se ve reflejado en la habilidad del organismo para mantener su funcionalidad.

Los mecanismos propuestos para que los radicales libres ocasionen un daño a nivel celular son:

- ◊ 1) Ataque a las membranas en donde se produce una oxidación de los lípidos y proteínas dañando la permeabilidad de la membrana plasmática y la membrana de los organelos internos.
- ◊ 2) Ataque a nivel mitocondrial, en el cual se produce daño originando muerte celular por falta de energía.
- ◊ 3) Interacción con los sitios activos de las enzimas del hepatocito formando enlaces estables, lo cual altera la actividad de las mismas.
- ◊ 4) Interferencia con los cromosomas en la precisión y en la cantidad de proteína fabricada por la célula, interacción con el ADN de los hepatocitos provocando que existan alteraciones en la reproducción de la célula.

En resumen, lo que se observa es la oxidación de proteínas y carbohidratos originando la fragmentación y ruptura celular con la subsecuente pérdida de la funcionalidad, siendo los radicales de oxígeno los que en mayor proporción se generan por la ingesta alcohólica, y a su vez alteran a diferente nivel celular sin importar en que concentración se encuentren^{14,15}, ya que la reducción

del oxígeno molecular precede al radical $O_2^{\cdot -}$, este gana otro electrón obteniéndose el ion superóxido, que con dos protones más en solución genera el peróxido de hidrógeno H_2O_2 (Fig. 5)

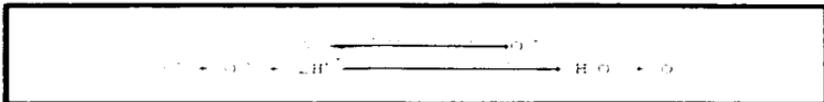


Fig. 5. Reducción del oxígeno hasta la formación de peróxido de hidrógeno. Elsbach, 1991.

La presencia de hierro soluble puede catalizar la formación de radicales hidroxilo (HO^{\cdot}) (Fieles, el cual puede robar un electrón de cualquier molécula orgánica en sus alrededores).



Fig. 6. Reacción de la formación de radicales hidroxilo. Diplock, 1991.

Estos radicales son producidos como parte del metabolismo normal del etanol.¹⁰

Afortunadamente, de manera natural existe una serie de factores protectores contra los radicales libres producidos en el organismo denominados antioxidantes, mismos que en la ingesta alcohólica pueden encontrarse alterados por el exceso de etanol, pudiendo inhibir a algunos de estos mecanismos, ya sea por la alteración en su producción o en

su absorción, pues de manera normal el efecto oxidante-antioxidante se encuentra en equilibrio dentro del organismo.

3.2.3. Antioxidantes

Los antioxidantes se localizan de manera extracelular a bajas concentraciones, algunos de los antioxidantes más importantes son:

- ◊ Vitamina A
- ◊ Vitamina E
- ◊ Vitamina C
- ◊ β -carotenos
- ◊ γ -bilirrubina
- ◊ Glutation

Las vitaminas actúan secuestrando radicales libres, los otros antioxidantes atenúan el daño provocado a las células en menor proporción debido a que actúan rompiendo las reacciones prooxidantes.

También se ha mencionado a los polifenoles, en particular los flavonoides, que son antioxidantes, y que logran prevenir el estrés oxidativo hasta cierto punto, sin embargo, su obtención es contradictoria, ya que se encuentran en el vino rojo, vino blanco y algunas otras bebidas alcohólicas que a la larga causan mayores estragos por la formación de los radicales libres que por el posible papel que desempeñen los flavonoides.

Aunque en gran medida los antioxidantes se encuentran influidos por la nutrición y la herencia del individuo, entre otros, no todos los pacientes alcohólicos presentan un daño hepático, lo cual indica que existen ciertos mecanismos aún no identificados para evitar o disminuir las

consecuencias del metabolismo etílico, por lo que es indispensable conocer como funciona el hígado, y de que manera se puede proteger de esta cascada de efectos logrando permanecer en una adecuada funcionalidad a pesar de la ingesta tan abundante de alcohol.

3.3.HIGADO.

El hígado es uno de los órganos mas importantes de la economía del cuerpo humano, debido a que en él se efectúan una serie de procesos que no son sustituibles por ningún otro órgano, razón por la cual al faltar este, la sobrevivencia del individuo no es factible, y si se encuentra dañado de manera irreversible tambien se vera afectada la calidad de vida del individuo, ya que en el hígado se realizan la mayor parte de las reacciones de degradación, conjugación y en si el metabolismo intermedio, por lo que es importante conocer como se encuentra constituido y como es su estructura.

El hígado se encuentra situado en el ser humano en el costado derecho, estando protegido por las costillas. Se divide en tres zonas:

- Ø Zona 1: que se encuentra alrededor del espacio portal, siendo la zona más oxigenada, y por lo mismo la más resistente a los daños isquémicos o tóxicos provocados por sustancias ajenas al metabolismo normal del organismo, como son: los fármacos, las drogas, el alcohol, etc.
- Ø Zona 2: Tambien denominada zona intermedia, la cual presenta una sensibilidad particular, debido a que su irrigación es menor que la presente en la zona 1, pero

mayor que la que presenta la zona 3, por lo mismo su susceptibilidad al daño es intermedia.

◊ Zona 3: La cual rodea a la vena central, es la menos oxigenada de las tres zonas, por lo que es la más susceptible de sufrir daños por los agentes tóxicos. Esta zona es rica en enzimas microsomales, que producen un número importante de enzimas útiles al organismo.

El hígado se encuentra irrigado por la arteria hepática y la vena porta, la arteria hepática recoge sangre de la aorta, la cual contribuye en la irrigación hasta con un 50% del total del flujo sanguíneo, por otro lado la vena porta participa con un 75% del flujo existente en la irrigación hepática.

Las unidades funcionales del hígado son los llamados lobulillos, que están formados por cinco células hepáticas denominadas hepatocitos. Las células hepáticas o hepatocitos son células poligonales con una membrana celular que rodea al citoplasma, con un núcleo, conteniendo un importante número de mitocondrias, aparato de Golgi, lisosomas, retículo endoplásmico y vacuolas, lo cual hace que sean células altamente capaces de realizar síntesis proteica, el metabolismo energético, transporte y secreción de sustancias, utilizando como fuente de energía principal el glucógeno.

Su importancia en la regulación metabólica energética se observa en las siguientes acciones:

- ◊ Metabolismo de los hidratos de carbono.
- ◊ Metabolismo de los lípidos.
- ◊ Metabolismo de las proteínas.
- ◊ Regulación de sustancias útiles para el metabolismo.

- ◊ Metabolismo de los pigmentos biliares.
- ◊ Producción y secreción de bilis.
- ◊ Destoxificación.
- ◊ Eliminación de medicamentos
- ◊ Eliminación de hormonas.

Como se observa en los enunciados anteriores es sumamente importante el adecuado funcionamiento del hígado para una buena regulación de la economía como se mencionó, entre el 75 y el 90 de la oxidación alcohólica se realiza en este órgano¹⁰⁰, por lo que se verá afectado de sobremedida por los daños provocados a las células debido a las vías que sigue para su metabolismo, sin embargo, se debe agregar que los hepatocitos son células postmitóticas especializadas, es decir, se dividen debido a un estímulo, y la fuente de estos estímulos es muy variada¹⁰¹, por lo que se puede hablar de la existencia de una regeneración hepática de manera importante que puede encontrarse hasta cierto punto protegida a los individuos de los daños provocados por el alcohol, por ello es importante conocer los mecanismos que siguen los hepatocitos para su propia regeneración, y cuales son los estímulos que favorecen que aparezcan estos mecanismos.

3.3.1. Mecanismos de Regeneración Hepática.

La regeneración hepática se da a través de una serie de estímulos de diferente origen, la mayor parte de estas señales son moléculas circulantes en la sangre de naturaleza proteica, a las que se les denomina como factores de crecimiento, clasificándolas en:¹⁰²

- 1.-Hormonas:
 - Insulina.
 - Glucagon.

- Noradrenalina.
- Antidiurética.
- Derivados de la vitamina D.

2.-Polipeptídicos:

- Factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- Factor de crecimiento tumoral (TFG- α)
- Factor de crecimiento tumoral (TFG- β)
- Interleucina 1.
- Interleucina 6.

3.-De procedencia hepática:

- Factor de crecimiento de los hepatocitos.
- Hepatopoyetina.
- Sustancia estimuladora hepática.
- Inhibidor de la proliferación hepática.

Se sabe de la existencia de estos factores por:

1) Un aumento de la síntesis de ADN en hígados sin hepatectomía.

2) Debido a que la respuesta al daño es igual tanto en los lóbulos dañados del hígado como los que se encuentran intactos, lo que descarta el efecto de encontrarse cerca de la lesión para que esto provoque que se activen los factores de crecimiento.

3) La existencia de estos factores en el plasma, ya que se han obtenido del mismo.

4) El crecimiento experimental de los hepatocitos implantados en ratas previamente sufrieron una hepatectomía.

Es importante hacer notar que esta respuesta depende en gran medida de el estado metabólico previo, también se menciona la existencia de factores como, la bilirrubina delta ó biliproteína que es un complejo procedente de la unión covalente de bilirrubina conjugada y

albúmina, produciendo una estimulación de ADN en el hígado.

Es necesario recordar que la regeneración hepática se debe ver como un modelo de crecimiento celular, en el cual en un momento dado puede presentar fallas por un daño al proceso, como el que se produce debido al metabolismo del etanol que afecta la replicación del ADN o la formación de una gran cantidad de proteínas.

El alcohol puede generar la producción de algunos factores de crecimiento hepático, como es el caso de las interleucinas 1 y 6, y por lo tanto producir una activación de los factores de crecimiento o inhibir a otros. También la vitamina D y sus derivados, cuya producción se altera afectando su actividad como factor de crecimiento. De igual manera afecta al glucógeno que es el compuesto principal para la obtención de energía en el hepatocito.

El metabolismo del etanol también se encuentra involucrado en la síntesis de enzimas, muchas de las cuales se utilizan en la regulación hormonal y debido a ello es factible que los factores hormonales de la regeneración hepática también se encuentren afectados.

Sin embargo, no todos los alcohólicos presentan un daño a nivel hepático, e incluso en muchos de ellos después de un periodo de abstinencia, las pruebas de funcionalidad hepática muestran valores que caen dentro del intervalo de funcionalidad aparentemente normal, lo que nos lleva a pensar que posiblemente los factores genéticos se encuentren involucrados más allá de los estimado con respecto a la síntesis y metabolismo del alcohol etílico, dando origen a una aparente resistencia a los efectos originados por el alcohol.

Lo anterior nos muestra lo indispensable de conocer las principales pruebas empleadas en la clínica para valorar la funcionalidad hepática, y cual es la interpretación correcta de su valoración en este tipo de pacientes.

3.3.2. Pruebas de Funcionalidad Hepática.

Tradicionalmente las pruebas de funcionamiento hepático incluyen a una importante batería de exámenes sanguíneos de laboratorio como son:

- Bilirrubinas: Bilirrubina Total (BT), Bilirrubina Directa (BD) y Bilirrubina Indirecta (BI).
- Aspartato aminotransferasa (AST).
- Alanino aminotransferasa (ALT).
- Proteínas Totales (PT).
- Albúmina.
- Globulinas.
- Relación A/G.
- Gamma glutamil transpeptidasa (γ -GT).
- Colinesterasa (ChE).

Estos nos permiten observar básicamente el comportamiento funcional del hígado y de esta manera establecer su funcionalidad.

Sin embargo, en los pacientes alcohólicos en fase aguda, el metabolismo del etanol origina que las enzimas presenten un comportamiento de daño hepático, debido a que se afectan los mecanismos del funcionamiento normal en los hepatocitos, esto es debido a que la ingesta alcohólica y la formación de sus diferentes productos metabólicos (acetaldehído, acetato y los radicales libres) desplaza hasta en un 90% cualquier otra actividad que en el hepatocito se realice como es la formación de las enzimas, ya que uno de los organelos que más se encuentra afectado es la mitocondria, responsable de la producción de energía

necesaria para la actividad celular, por lo cual afecta de manera indirecta la síntesis de un importante número de enzimas hepáticas, además hay cambio en la permeabilidad de la membrana del hepatocito , lo que hace que se liberen. Por ello se buscan mecanismos para reconocer cuando un paciente se encuentra afectado por la ingesta alcohólica y no por un daño hepático irreversible.

Los criterios recomendados a seguir cuando se buscan marcadores de alcohol son: "

- El concepto de que después de una ingesta alcohólica excesiva ocurre un daño subclínico originando la liberación de enzimas por los hepatocitos, y que este estado se considera irreversible debe ser rechazado.

- El establecimiento de alcohol como un inductor de enzimas microsomales hepáticas creando la noción de que este fenómeno puede elevar la actividad de las enzimas asociadas a la membrana en el suero, a una ingesta habitual de alcohol por periodos largos de tiempo.

Debido a los conceptos anteriores, generalmente para poder evaluar si un paciente presenta una ingesta reciente de alcohol (alcoholismo agudo) se utiliza la enzima γ -GT que en los pacientes con alcoholismo agudo se verá elevada de sobremanera, sin embargo, actualmente no conforme con los resultados que presenta esta enzima se buscan nuevos marcadores para determinar esta situación y que no sea confundida la elevación enzimática con un daño hepático generado por otra causa o razón, y uno de los marcadores que han funcionado de manera adecuada es el carbohidrato de transferrina (CIT), otro marcador es la isoenzima del Aspartato aminotransferasa (mAST) que en conjunto con la AST han detectado niveles mayores de lo esperado y su utilidad clínica se ve enfocada con mayor precisión en la

detección de hepatitis alcohólica distinguiendola de otras enfermedades hepáticas. (10)

De los marcadores propuestos anteriormente el CLT es el que mejor puede informarnos sobre la situación de alcoholismo en el paciente, sin embargo, presenta el inconveniente de que su determinación es de un alto costo en comparación con la γ -GT, lo que favorece que esta última prueba sea la empleada, y si a lo anterior agregamos que para los fines que se busca γ -GT basta, ya que es incluso la prueba de referencia para el monitoreo y diagnóstico del alcoholismo. (11)

En el caso de los pacientes con alcoholismo crónico el procedimiento para su diagnóstico se apoya en una serie de cuestionarios, de los cuales ya se habló con anterioridad, lo importante del caso es que estos pacientes se ven afectados por espacios más largos de tiempo en las enzimas hepáticas, debido al contacto constante con el alcohol, sin embargo, algunos autores han observado que después de un periodo de abstinencia las alteraciones no afectan en realidad al funcionamiento hepático. (12)

Es importante señalar que las enzimas actualmente se aplican al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad, por lo que es preciso conocer perfectamente como se comportan cuando existe un posible daño hepático en los pacientes alcohólicos crónicos, ya que a pesar del periodo de abstinencia, la afectación hepática debido al metabolismo del alcohol no se regenera totalmente (13), en opinión de lo observado por otros autores que es contraria a lo mencionado anteriormente, así que de las pruebas enumeradas para el funcionamiento hepático, en este caso sólo nos interesa analizar las enzimas hepáticas (ALT, AST, γ -GT Y CHS) y a las bilirrubinas que son las primeras en

indicar un daño de tipo hepático y a su vez son ampliamente utilizadas por la comunidad medica para los padecimientos originados por alguna alteración hepática.

Como se mencionó en los parrafos anteriores, la enzima que se emplea con mas frecuencia en el seguimiento del alcoholismo es sin duda la γ -GT, pero ademas esta enzima se eleva en casi todas las enfermedades hepáticas, es sintetizada en los microsomas, en la membrana del hepatocito, en la fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares, cuando se ingiere etanol se eleva debido a la actividad microsomal inducida *in vivo* por el alcohol, actualmente se indica que su liberación se encuentra mediada por la presencia de sales biliares, sin que ello descarte la participacion de algunas proteasas que pudieran facilitar aun mas su proceso de liberacion, sobre todo en procesos de obstrucción biliar. Esta enzima también presenta un significativo incremento en la ingesta de drogas, ya que tienen un comportamiento semejante al etanol de elevar la actividad enzimatica microsomal.

La GGT se produce en el higado, y su actividad se relaciona aparentemente con la actividad de las células hepáticas o hepatocitos, y cuando existe una alteración hepática su actividad disminuye lo que indica un decremento en la actividad de los hepatocitos, por lo que esta enzima nos proporciona una valiosa información con respecto al estado del higado. Su utilización principalmente consiste en el monitoreo de trasplantes hepáticos, de la hepatitis y su evolución, en la cirrosis y en cualquier otro proceso en el higado en el cual sea necesario valorar su funcionalidad.

La AST y la ALT son enzimas intracelulares cuya actividad refleja una lesión celular, se emplean sobretodo en sujetos con enfermedades hepatobiliares, además como

pruebas potenciales para abuso de alcohol, sin embargo, la asociación de estas enzimas no es lo suficientemente fuerte para permitir estimaciones reales del consumo de alcohol en casos individuales, razón por la cual no se emplean como marcadores de alcoholismo, sin embargo pueden encontrarse alteradas en alcoholismo agudo. Estas pruebas se utilizan más para la identificación de enfermedades hepáticas como son la esteatosis, hígado graso, hepatitis, cirrosis, en las cuales existe un incremento significativo de sus actividades. (10)

La bilirrubina es el resultado final de la degradación de la hemoglobina, está unida a la albúmina para ser transportada al hígado, donde es captada por las células parenquimatosas y conjugada con ácido glucurónico para formar dihidroxiacetato de bilirrubina, que es la bilirrubina conjugada o directa. (Fig. 7).

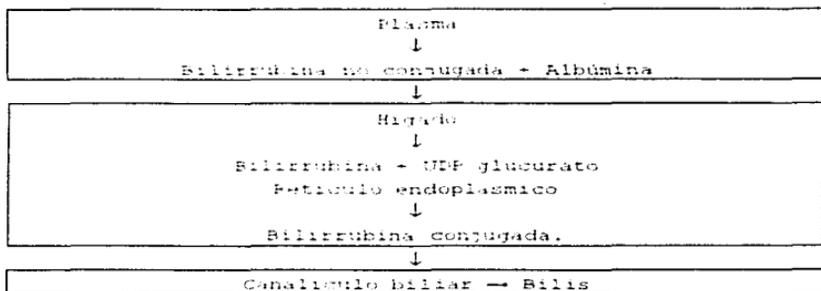


FIG. 7. Metabolismo de la bilirrubina. Modificado de Anderson y de Kaplan-Pesce.

Por lo anterior podemos inferir que sus valores se verán incrementados de forma importante en cualquier

proceso obstructivo, y cuando los valores de la bilirrubina directa se encuentran elevados en un paciente que presente una bilirrubina total aparentemente normal, es indicativo de una lesión hepática subclínica. Aunque es importante hacer notar que en los alcohólicos en estado activo, éstas se elevan sin que medie una enfermedad hepática subyacente, sin embargo, después de un período de abstinencia algunos mencionan que sus niveles tenderán a normalizarse, esto en caso de que en realidad no exista un daño hepático.¹²

Como se menciona, tal parece que el daño hepático en los alcohólicos, a lo se presenta cuando existe una ingestión de alcohol, sin embargo, es factible que debido a la intensa carga oxidativa por parte del metabolismo del etanol, así como de los efectos producidos por cada uno de los productos metabólicos del mismo, se vean afectados los mecanismos de regeneración hepática y la recuperación no cumpla con las expectativas esperadas, además es importante hacer mención que no todos los pacientes alcohólicos tienen una recuperación similar, así que es posible que quede de cierta manera dañado el hígado.

Ahora bien la única manera en la que se puede evaluar de forma indirecta si existe la regeneración hepática es mediante la evaluación funcional. A este respecto algunos autores opinan que los pacientes alcohólicos con un período de abstinencia tendrán valores más elevados de parámetros funcionales con respecto a individuos abstemios, esto sin llegar a presentar los valores patológicos que tienen los pacientes alcohólicos crónicos en activo o con un daño irreversible. Sin embargo, De Marchio, Roman y otros autores en estudios diferentes han reportado que pasando por un período de abstinencia de cuatro semanas, los valores que presentaran los alcohólicos en las enzimas

hepáticas serán semejantes a los que tienen los individuos abstemios y sin daño hepático.

4. PROBLEMA.

El hígado es un órgano de vital importancia debido a que en él se efectúan la mayor parte de las reacciones de degradación, síntesis de proteínas y el procesamiento de metabolitos útiles a la economía del organismo, y precisamente en él se realiza el metabolismo del alcohol.

La influencia del alcohol en el hígado es considerada nociva, debido a la generación de acetaldehído, acetato y de los radicales libres al ser metabolizado, los cuales tienen un efecto citotóxico considerado por algunos autores no totalmente reversible al término de un periodo de abstinencia en sujetos alcohólicos crónicos.

Sin embargo, otros aseguran que las alteraciones presentes en las células hepáticas son reversibles, debido a que los hepatocitos son células postmitóticas y hay una serie de factores que desencadenan su regeneración y por lo tanto su funcionalidad.

Uno de los mecanismos seguidos para evaluar su funcionalidad es efectuando un análisis de laboratorio clínico en el cual se miden las pruebas bioquímicas como son: la actividad de las enzimas hepáticas y las bilirrubinas, denominadas como pruebas de funcionalidad hepática.

Así, en el presente estudio nos hacemos la siguiente pregunta ¿El alcoholismo crónico influye sobre la funcionalidad hepática de adultos jóvenes de nivel socioeconómico bajo de la ciudad de México?. En este sentido, existe una incongruencia entre las tasas del alcoholismo crónico y mortalidad de cirrosis hepática, por lo que es probable que existan ciertos mecanismos que protejan a los alcohólicos del daño hepático.

5. HIPÓTESIS.

Considerando que la tasa de alcoholismo crónico y de cirrosis hepática postalcohólica son incongruentes, suponemos que las alteraciones de la funcionalidad hepática medida a través de las enzimas: Aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT), Gamma Glutamil transpeptidasa (γ -GT), Colinesterasa (ChE), y de las bilirrubinas, en los alcohólicos crónicos abstemios recientes, no tendrán diferencias estadísticamente significativas en comparación con los individuos abstemios sanos.

6. OBJETIVO.

Evaluar las diferencias de la funcionalidad hepática de un grupo de alcohólicos crónicos abstemios recientes en comparación con individuos no bebedores sanos.

7. MATERIAL Y MÉTODO.

Se llevó a cabo un Estudio Epidemiológico Observacional, Prolectivo, Transversal y Comparativo conforme a un diseño de casos y controles, para lo cual se integraron 2 grupos de 100 sujetos cada uno, conforme a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

GRUPO I.

- *Sujetos Alcohólicos crónicos abstemios recientes (de 30 días a un año sin ingerir bebidas alcohólicas), positivos al AUDIT.

- *De 25 a 45 años de edad.

- *Con ingesta de alcohol por más de 7 años consecutivos.

- *Sin alteración hepática.

- *Sin alteración mental.

- *Sin padecimientos crónicos incapacitantes. (Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial crónica).

- *Negativo a otras adicciones. (excepto tabaquismo)

GRUPO II.

- *Sujetos abstemios, negativos al AUDIT.

- *Sujetos de 25 a 45 años de edad.

- *Sin alteración hepática.

- *Sin alteración mental.

- *Sin padecimientos incapacitantes (Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial crónica).

*Negativo a otras adicciones. (excepto tabaquismo)

7.1. Variables.

- **Variable Independiente:**
Alcoholismo crónico.
- **Variables Dependientes:**
Bilirrubina Total.
Bilirrubina Directa.
Bilirrubina Indirecta.
Aspartato aminotransferasa (AST).
Alanin aminotransferasa (ALT).
Gamma glutamil transpeptidasa (γ -GT).
Colinesterasa (CHE).

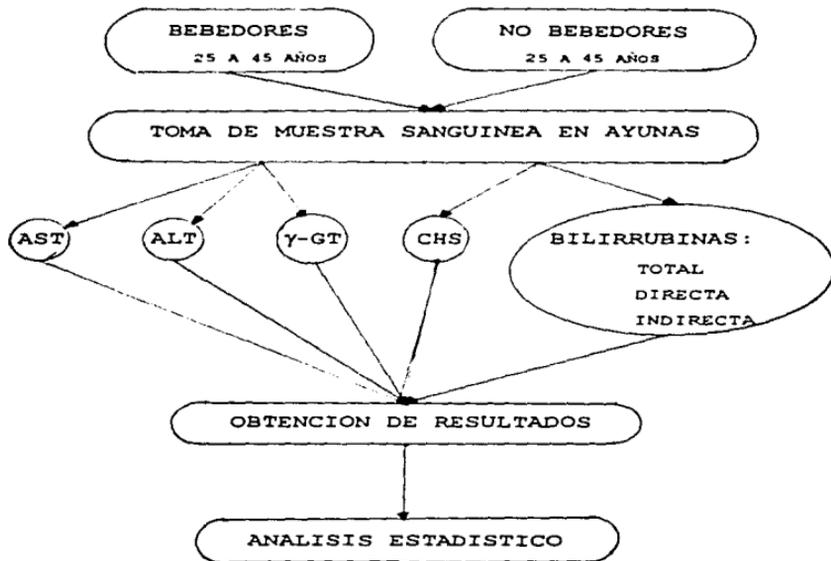
7.2. Material.

- Pipetas serológicas de 10 mL.
- Pipetas serológicas de 5 mL.
- Pipetas serológicas de 1 mL.
- Pipeta automática de 200 a 1000 μ L.
- Pipeta automática de 10 a 50 μ L.
- Tubos de ensayo 13 x 150 mm.
- Tubos al vacío sin aditivos.
- Agujas estériles y desechables para el sistema al vacío.
- Gradilla.

7.3. Equipo.

- Centrifuga clínica Sol-Bat.
- Baño metabólico MASA.
- Espectrofotómetro Eclipse de Merck.

7.4. Diagrama de flujo.



7.5. TÉCNICAS:

- Reclutamiento de pacientes de los grupos de alcohólicos anónimos de 24 horas, con un mínimo de un mes de abstinencia de alcohol, de la zona oriente del Área metropolitana.
- Reclutamiento de pacientes abstemios de la zona oriente del Área metropolitana.
- Aplicación del AUDIT (prueba de referencia para determinar alcoholismo).
- Aplicación de la encuesta epidemiológica.
- Recolección de muestras sanguíneas de los pacientes que estuvieron dentro de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Cuantificación de los siguientes parámetros:
 - Bilirrubinas.
 - Colinesterasa (CHE).
 - Gamma-glutamiltransferasa (γ-GT).
 - Aspartato aminotransferasa (AST).
 - Alanina aminotransferasa (ALT).

Con base en las siguientes técnicas:

7.5.1. BILIRRUBINAS.

Fundamento:

La bilirrubina reacciona con el ácido sulfanílico diazotado un colorante azoico que en solución neutra es rojo y en solución alcalina azul, el glucurónido de bilirrubina hidrosoluble reacciona directamente, mientras que la bilirrubina libre reacciona tan sólo en presencia de un acelerador. (cafeína)

- **Silirrubina Total** en suero se determinó por la técnica de Jendrasnik-Gibf por copulación con ácido sulfanílico diazotado tras la adicción de cafeína, benzoato de sodio y acetato de sodio. Con la solución alcalina de Fehling se forma azobilirrubina azul, cuyo contenido se determinó también en presencia de subproductos amarillos (coloración mixta verde) de manera selectiva en una longitud de onda a 578nm.

Técnica:

Silirrubina Total:

Pipetear en tubos de ensayo:	
Reactivo	Muestra
Ácido sulfanílico	0.2 mL
Nitrato de sodio	0.05 mL
Acetato de sodio	1.0 mL
Suero problema	0.2 mL
Mezclar y dejar reposar de 10 a 15 minutos a temperatura ambiente.	
Solución II de Fehling	1.0 mL
Mezclar y medir la muestra contra blanco de agua destilada al cabo de 5 a 15 minutos en una longitud de onda a 578 nm.	

- La **Silirrubina directa** se analizó por la técnica de Schellong-Wende, en la cual no es necesario emplear una solución alcalina como la de Fehling, determinándose a una longitud de 546 nm.

Técnica

Bilirrubina Directa:

Preparar en tubo de ensayo:		
Reactivos	Blanco	Muestra
Ácido sulfanílico	0.2 mL	0.2 mL
Nitrito de sodio	0.05 mL	-/-/-
Solución salina fisiológica	2.9 mL	2.9 mL
Suero	0.2 mL	0.2 mL

Mezclar inmediatamente y después de la adición del suero leer a los 5 minutos, en los cuales permanecerá en reposo a temperatura ambiente, esto a un longitud de onda de 440 nm.

7.5.2. COLINESTERASA.

Fundamento:

La colinesterasa cataliza la hidrólisis de ésteres de colina. Como sustrato se emplea el yoduro de S-butilcolina, que es escindido fácilmente por la acción de la colinesterasa, el indicador utilizado es el 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzato, de color amarillo. De la velocidad de desarrollo de color se obtiene la actividad enzimática.

Técnica:

Colinesterasa:

Preparar en un tubo de ensayo:	
Reactivo o muestra	Volumen
Suero diluido 1:1 con solución salina fisiológica	0.010 mL
Disolvente (a 25°C)	1.000 mL

Se mezcla inmediatamente y se lee a 405 nm, a los 60 segundos y repetir las lecturas cada minuto durante tres minutos y obtener el ΔE .

7.5.3. GAMMA-GLUTAMIL-TRANSFERASA.

Fundamento:

La γ -GT cataliza la transferencia del grupo γ -glutamil de un péptido a otro péptido aceptar. En la prueba se midió el 5-amino-2-nitrobenzato que se libera del sustrato L- γ -glutamyl-5-carboxy-4-nitroanilida, siendo medida en una longitud de onda de 405 nm.

Técnica:

γ -Glutamyl Transferasa:

Preparar en un tubo de ensayo:	
Reactiva (suero)	Volúmen
agua	50 μ L
Solución reactiva	500 μ L
Mezclar y leer después de un minuto el SE cada minuto durante tres minutos.	

7.5.4. ASPARTATO AMINOTRANSFERASA.

Fundamento:

La AST cataliza la transferencia del grupo amino del glutamato al oxalacetato de la siguiente forma:



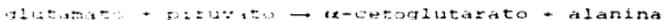
Se siguió la determinación de Reitman-Frankel en donde se deja actuar la muestra en solución amortiguadora sobre cetoglutarato y aspartato midiendo la cantidad producida de oxalacetato. El producto se determino por la producción de 2,4-dinitrofenilhidrazona en solución alcalina.

Técnica:**AST:**

Pipetear en tubos de ensayo:		
	Blanco	Muestra
Solución amortiguadora	0.5 mL	0.5 mL
Colocar 5 minutos en baño de 37 C.		
Agua	0.2 mL	-/-/-
Colocar en Baño de 37 C por 10 minutos exactamente.		
Reactivo de color	0.5 mL	0.5 mL
Agua	-/-/-	0.2 mL
Medir y leer en reposo 40 minutos a temperatura ambiente		
Hidroxido de sodio 0.4 N	5.0 mL	5.0 mL
Medir y leer despues de 5 y 10 minutos.		

7.5.5. ALANINA AMINO TRANSFERASA.**Fundamento:**

La ALT cataliza la transferencia del grupo amino del glutamato al piruvato como sigue:



Para la determinación se deja actuar la muestra en solución amortiguadora sobre cetoglutarato y alanina midiendo la cantidad producida de piruvato.

Técnica:

ALT:

Pipetear en tubo de ensayo:		
	Blanco	Muestra
Solución amortiguadora	0.5 mL	0.5 mL
Colocar 5 minutos en baño de 37°C		
Suero	0.1 mL	/-/
Incubar a 37°C por espacio de 30 minutos.		
Reactivo de color	0.5 mL	0.5 mL
Suero	/-/	0.1 mL
Medir el absorbancia 20 minutos a temperatura ambiente.		
Hidroxido de sodio 0.4N	0.0 mL	0.0 mL
Medir y leer después de 5 minutos y antes de 30 minutos.		

7.6. DISEÑO ESTADÍSTICO.

En el estudio se aplicó el método no-paramétrico de Mann-Whitney o prueba de U, que es un procedimiento resistente y robusto, basado en la suma de rangos de Wilcoxon, es útil para el estudio de dos muestras independientes demostrando si provienen de poblaciones semejantes o iguales, comparando sus medias, siendo la alternativa a la prueba t cuando las muestras no presentan un comportamiento normal, como el caso de las muestras biológicas.

La fórmula de la prueba es:

$$U = n_1 n_2 + n_1(n_1 + 1)/2 - W_1$$

$$U = n_1 n_2 + n_2(n_2 + 1)/2 - W_2$$

donde:

n_1 .- número de observaciones de la muestra 1.

n_2 .- número de observaciones de la muestra 2.

W_1 .- suma de los rangos para la muestra 1.

W_2 .- suma de los rangos para la muestra 2.

La suma de los rangos se efectúan de acuerdo a los siguientes pasos.

◊ Acomodando los datos en forma conjunta y en orden de magnitud creciente, como si fueran una sola muestra, indicando a cada valor si provienen de la muestra 1 ó 2.

◊ Obtener los rangos para la muestra 1 y los de la muestra 2. En caso de existir coincidencias en los rangos determinar la media y asignarla.

◊ Realizar la suma de rangos por separado y emplear la fórmula.

El criterio para rechazar la hipótesis nula es:

$$U^a \leq U^b$$

Obteniendo el valor de U^a de tablas para un $\alpha=0.05$.

También se empleó un análisis de datos de Tukey, que es una prueba no-paramétrica de la cual se utilizaron las gráficas de caja con muestro y bigote, que son útiles para observar el comportamiento de las muestras en conjunto y obtener intervalos de valores, para ello se emplean los cuartiles, teniendo un $\alpha=0.05$, basándose en la mediana que es una medida resistente y robusta que no se ve afectada por los valores extremos. De este análisis también se emplearon los diagramas de Tallo y Hoga que además de permitir observar el comportamiento de las muestras, facilitan la obtención de los cuartiles para la determinación de los intervalos.

B. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el estudio nos muestran que los grupos de bebedores y no bebedores presentan diferencias estadísticamente significativas en los valores de Bilirrubinas total e indirecta, así como en todas las enzimas hepáticas (Tabla I), sin embargo, los intervalos de ambos grupos varían dentro de los valores de referencia. (Gráficas I-VII). Aunque el intervalo que se encontró para la Bilirrubina total e indirecta es mayor en los bebedores que el reportado en la literatura. (Gráficas I y II)

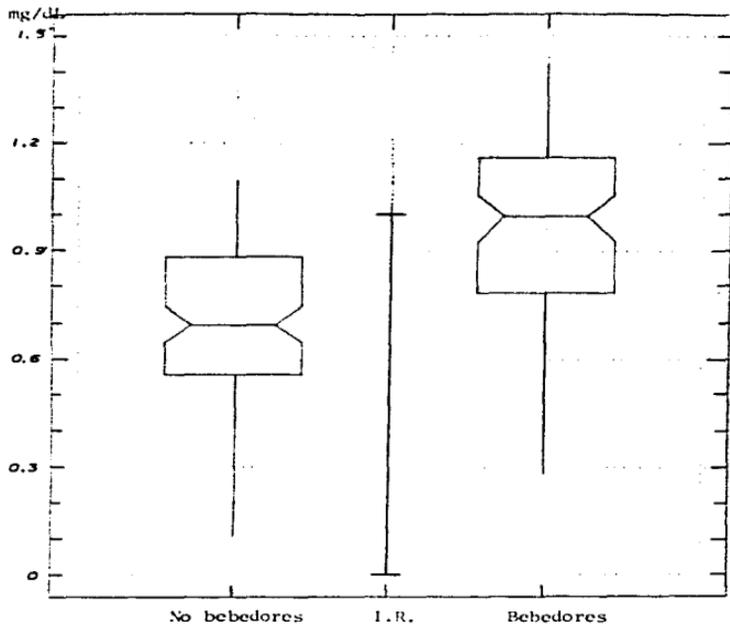
También se observa que el comportamiento de los grupos para las Bilirrubinas y enzimas hepáticas no es de tipo normal (Diagramas 1-7), ya que muestran sesgos, son multimodales, e incluso presentan huecos.

Tabla 1: Intervalos de valores de referencia de los grupos estudiados, en unidades tradicionales e internacionales.

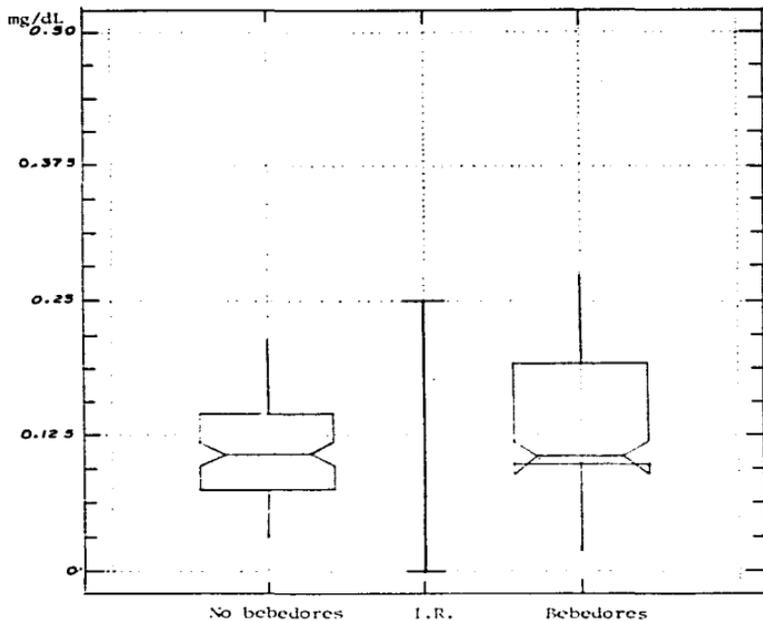
	Bebedores		No bebedores	
	Unidades tradicionales.	Unidades Internacionales.	Unidades tradicionales.	Unidades Internacionales.
Bilirrubina total	0,77 a 1,18 * mg/dL	13,37 a 19,91 * µmol/L	0,77 a 0,99 * mg/dL	13,60 a 15,42 * µmol/L
Bilirrubina directa	0,14 a 0,33 mg/dL	2,40 a 5,64 µmol/L	0,16 a 0,51 mg/dL	2,71 a 8,69 µmol/L
Bilirrubina indirecta	0,63 a 0,85 * mg/dL	No hay factor de conversión	0,61 a 0,48 * mg/dL	No hay factor de conversión
AST	0 a 31 * U/L	10,4 a 51,1 * E/L (180°)	0 a 31 * U/L	0,00 a 19,79 * E/L (180°)
ALT	0 a 35 * U/L	0,00 a 19,79 * E/L (180°)	0 a 35 * U/L	0,1 a 19,80 * E/L (180°)
γ-GT	11 a 27 * U/L	18,37 a 45,9 * E/L (180°)	0 a 15 * U/L	15,3 a 25,05 * E/L (180°)
ChS	1,1 a 5,1 * E/L	1191 a 1052 * E/L (180°)	2,1 a 5,1 * E/L	4175 a 5517 * E/L (180°)

U/L = Unidades/L; E/L = Enzimas/L; AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanina aminotransferasa; γ-GT = Gamma Glutamil Transferasa; ChS = Colestesterasa.

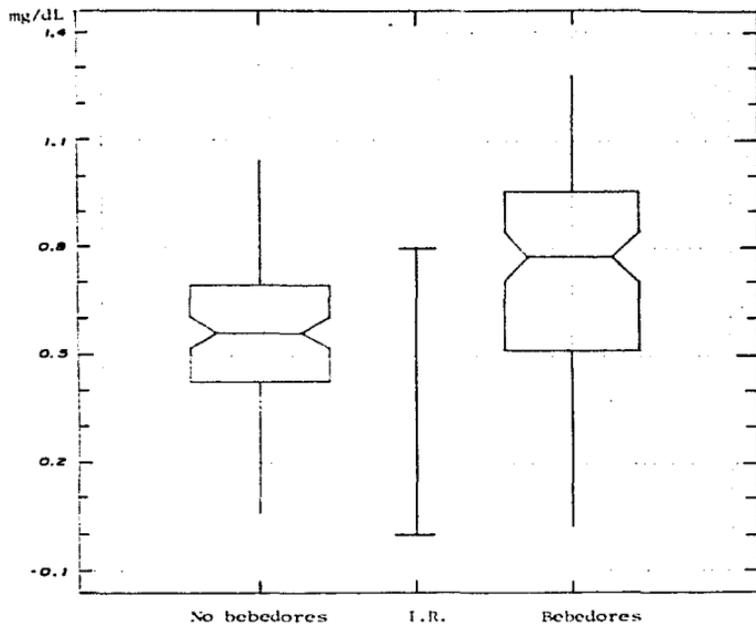
* = Diferencia significativa con un $p < 0,05$, mediante el método de Mann-Whitney.



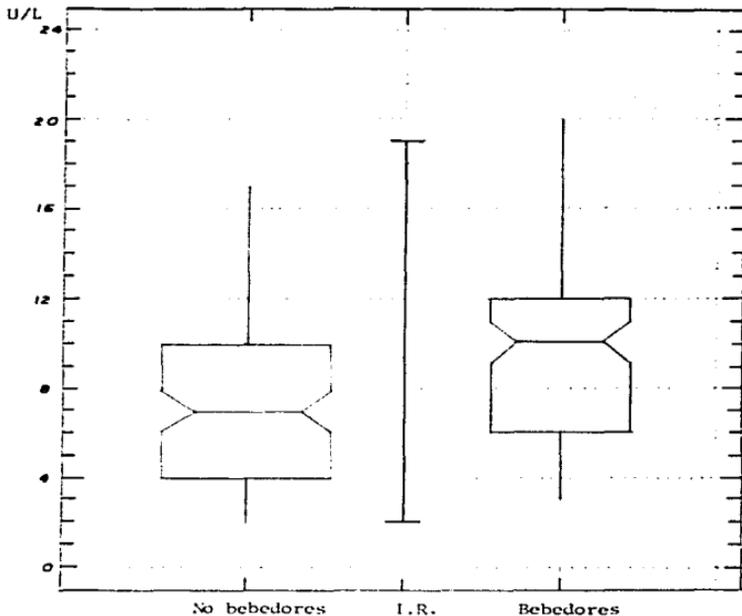
Gráfica 1: Diagrama de caja con muesca y bigote de la Bilirrubina total, comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



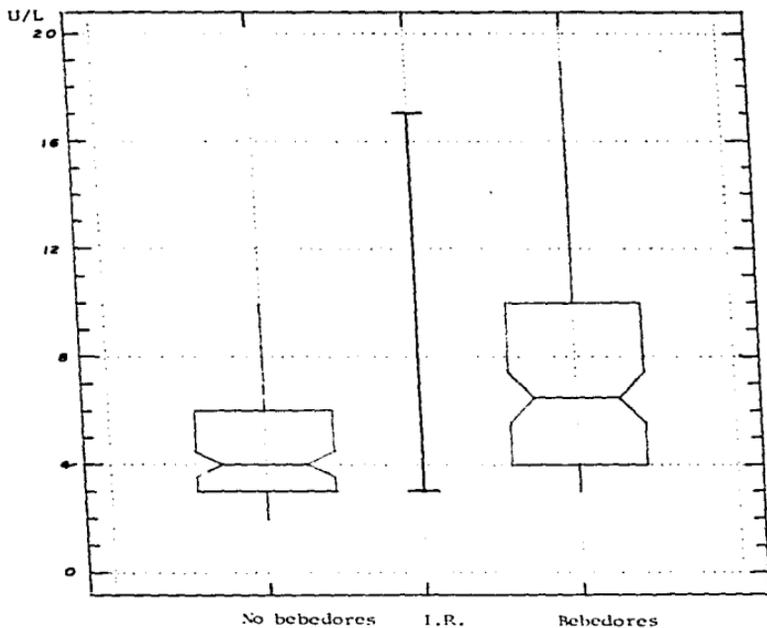
Gráfica II: Diagrama de caja con muesca y bigote de la Bilirrubina directa, comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



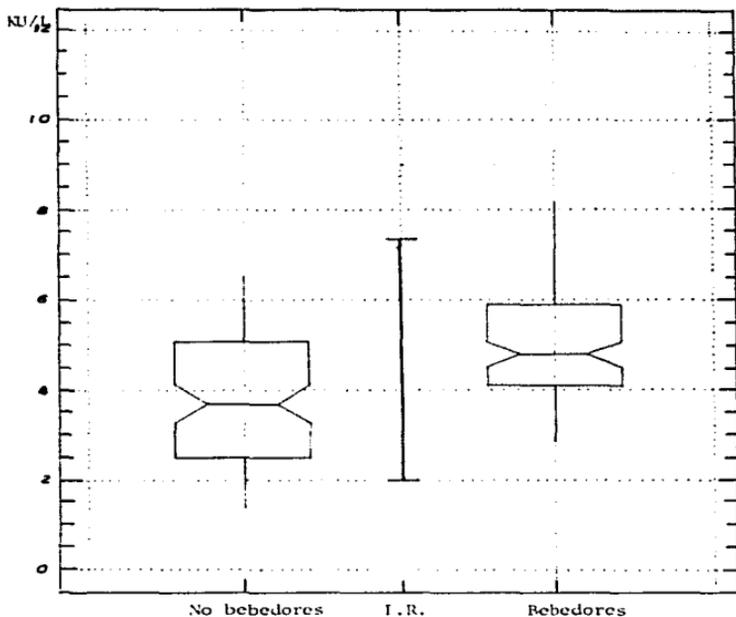
Gráfica III: Diagrama de caja con muesca y bigote de la Bilirrubina indirecta, comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



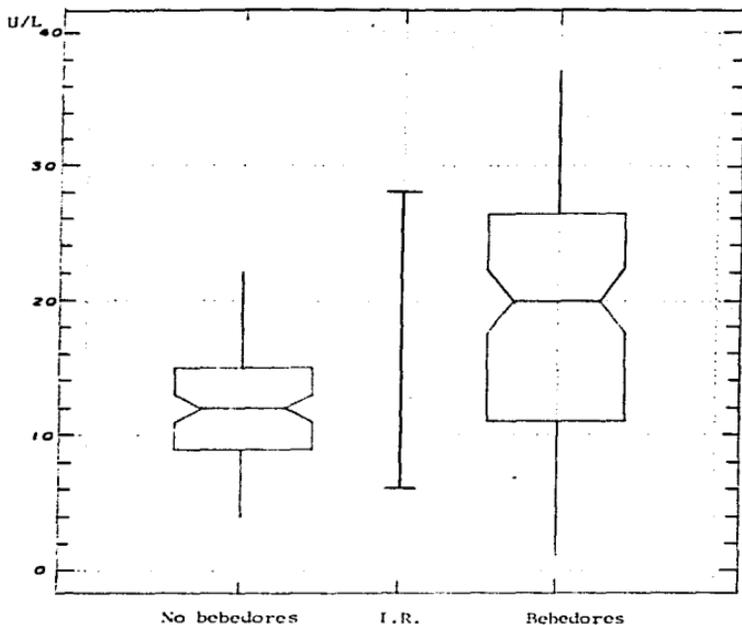
Gráfica IV: Diagrama de caja con muesca y bigote de Aspartato aminotransferasa, comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



Gráfica V: Diagrama de caja con muesca y bigote de Alanina aminotransferasa, comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



Gráfica VI: Diagrama de caja con muesca y bigote de Colinesterasa comparando el grupo de no bebedores, bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.



Gráfica VII: Diagrama de caja con muesca y bigote de la Gamma Glutamil Transpeptidasa, comparando el grupo de bebedores, no bebedores y el intervalo de referencia de la literatura.

Diagrama 7: Diagrama de Tallo y Hoja de Colinesterasa.

Bebedores		No bebedores	
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50
51	51	51	51
52	52	52	52
53	53	53	53
54	54	54	54
55	55	55	55
56	56	56	56
57	57	57	57
58	58	58	58
59	59	59	59
60	60	60	60
61	61	61	61
62	62	62	62
63	63	63	63
64	64	64	64
65	65	65	65
66	66	66	66
67	67	67	67
68	68	68	68
69	69	69	69
70	70	70	70
71	71	71	71
72	72	72	72
73	73	73	73
74	74	74	74
75	75	75	75
76	76	76	76
77	77	77	77
78	78	78	78
79	79	79	79
80	80	80	80
81	81	81	81
82	82	82	82
83	83	83	83
84	84	84	84
85	85	85	85
86	86	86	86
87	87	87	87
88	88	88	88
89	89	89	89
90	90	90	90
91	91	91	91
92	92	92	92
93	93	93	93
94	94	94	94
95	95	95	95
96	96	96	96
97	97	97	97
98	98	98	98
99	99	99	99
100	100	100	100

9. DISCUSION DE RESULTADOS.

De acuerdo con los resultados es posible observar que existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los grupos, para los parámetros estudiados, excepto Bilirrubina directa. A este respecto, se esperaba encontrar alteraciones en la Bilirrubina directa en el grupo de alcohólicos, pues dentro de los criterios de inclusión estaba un tiempo prolongado de ingesta de alcohol que produce daño hepático a grandes dosis y a largo plazo (10,11), observándose como alteración inicial un incremento de este parámetro, indicando un hígado hepático subclínico (12,13). De ahí que los resultados en cierta medida corroboren nuestra hipótesis de que el daño hepático de la mayoría de los alcohólicos crónicos es reversible, ya que a pesar de que las diferencias son estadísticamente significativas entre Bilirrubinas Totales, Bilirrubinas indirectas, γ -GT, Colinesterasa y Transaminasas; los valores encontrados en los alcohólicos caen dentro del intervalo de normalidad reportado en la literatura (14,15), aunque se observa una tendencia a incrementarse. Esto se puede explicar biológicamente con los mecanismos de regeneración que mantienen la integridad del hígado (16). Cabe destacar que la Bilirrubina indirecta en el grupo de bebedores presenta un elevación sobre los valores de referencia reportados por la literatura (Gráfica III), posiblemente debido a una desintoxicación, ya que la bilirrubina directa así como las otras enzimas no presentan este comportamiento (Gráficas II, IV-VIII), lo cual nos indica que no existe un daño hepático como tal, además este hecho influye con la Bilirrubina total, que tiene el mismo comportamiento que la bilirrubina indirecta (17,18).

Se debe tomar en cuenta que el proceso de regeneración hepática se ve afectado debido a fallas por un daño al proceso, como es la replicación del ADN o la formación de una

gran cantidad de proteínas", y como se ha mencionado con anterioridad, el acetaldehído antes de ser metabolizado interactúa con los grupos amino libres de las proteínas, formando aductos que con un exceso en la reducción de equivalentes promueve su estabilización, estos aductos afectan a proteínas microsomiales, citoplasmáticas e incluso de la membrana plasmática celular, además de generar una respuesta inmune afectando a las proteínas normales debido a la especificidad del sistema inmune. Cabe recordar que aunque aparentemente el hígado de los alcohólicos tiene una función similar "normal", es más susceptible a sufrir un daño mas severo por efecto de algún agente externo.

Así pues, se puede citar que el estímulo de la IL-1 y la IL-6 como factores de crecimiento", se ve afectado de igual manera por la presencia de los aductos formados por el acetaldehído que activan el sistema inmune, lo cual nos indica que no es regenerado totalmente el hepatocito afectado, ya que mientras por un lado se ven actuando los factores de crecimiento, por otro lado se ve la afectación que dejó el proceso del metabolismo alcohólico.

Ahora bien en el caso de los sistemas antioxidantes, como la vitamina A, vitamina E y vitamina C entre otros, que se encuentran protegiendo al hepatocito del ataque de los radicales libres, aunque son efectivos en la protección, son rebasados en el equilibrio durante la ingesta etílica por el alcohólico y es factible que después de un periodo de abstinencia en un paciente alcohólico, el daño no alcance los niveles de una muerte celular precipitada por los radicales libres pero si existe un ataque hacia las membranas, donde se oxidan los lípidos y las proteínas dañando de igual manera la permeabilidad de la membrana plasmática; interactúan con los sitios activos de las enzimas del hepatocito formando enlaces estables, alterando la actividad de las mismas. Lo anterior nos indica que si bien el nivel funcional de los

hepatocitos es adecuado, se puede suponer que el hígado permanece con cierto grado de desplazamiento enzimático al compararse con un grupo de abstemios, observándose como dos poblaciones estadísticamente diferentes de acuerdo a la prueba de Mann Whitney.

Si bien para cada caso el comportamiento es semejante, para la Colinesterasa se observa una peculiaridad no esperada en un principio, ya que para esta enzima una disminución de la actividad es indicativa de una alteración hepática, y al observar los dos grupos en apariencia podría decirse que los alcohólicos presentan una buena funcionalidad hepática, pero debemos considerar que la Colinesterasa es una enzima citoplasmática, y precisamente la membrana citoplasmática se encuentra afectada por diversas situaciones, algunas de las cuales ya han sido mencionadas en los párrafos anteriores, como el hecho del ataque de las membranas efectuado por los radicales libres y el efecto de los aductos que afectan las proteínas de la membrana citoplasmática. Esto sin contar con otras situaciones como es el intercambio de agua debido a que el hígado tiende a autorregular su volumen por el estrés osmótico provocado por la ingesta alcohólica, de igual manera busca mantener un equilibrio iónico debido a esta entrada de agua intracelular, así se manejan de manera importante en ambos sentidos de las células los iones Mg^{++} e H^{+} por lo que la membrana cambia su permeabilidad para realizar esta tarea, afectando finalmente de esta forma la permeabilidad. Por ello puede existir un daño irreversible en el hepatocito y al haber una posible alteración en la membrana se verá aumentada su actividad a nivel circulatorio, y no debido a una óptima funcionalidad hepática, como en un principio aparentemente podría ser pensado.

También se muestran en la tabla de resultados los intervalos obtenidos por la aplicación un análisis

exploratorio de datos mediante el sistema propuesto por Tukey¹¹, observando en los diagramas I al 7 los diagramas de tallo y hoja, destacándose que los datos presentan un comportamiento de una distribución sesgada, multimodal y con huecos, así mismo alguno de ellos presentan valores extremos, que al ser comparados con los valores reportados por la literatura no se ven afectados para ninguna de las dos poblaciones, lo cual concuerda con lo reportado por De Marchi y otros autores^{12,13}, quienes indican que los valores de enzimas hepáticas después de un periodo de abstinencia aproximado de 30 días mínimo 14 semanas vuelven a sus niveles "normales".

En las gráficas I,III-VII se observa que los diagramas de caja con muesca de las enzimas presentan diferencias significativas, así como un patrón de comportamiento, ya que en cada caso las cajas del grupo de alcohólicos se encuentra por arriba de las cajas del grupo de abstemios, indicando de cierta forma que a pesar de que ambas poblaciones están dentro de los valores de referencia, los intervalos de los alcohólicos tienden a encontrarse más elevados que los del grupo de abstemios, posiblemente esto es debido a que aunque los factores de crecimiento y de regeneración hepática se encuentran apoyando la economía del hígado, se ven afectados en parte por los efectos dejados por el metabolismo del etanol y sus derivados metabólicos, como anteriormente se ha mencionado, además de que los diagramas de caja con muesca concuerdan con lo obtenido por medio del método estadístico de Mann Whitney.

Sin embargo, es factible que con un periodo mayor en abstinencia los bebedores no presenten diferencias significativas con los no-bebedores, lo cual requeriría un estudio longitudinal de seguimiento del grupo de los bebedores.

10. CONCLUSIONES.

•Se observa que los valores encontrados para los alcohólicos están dentro de los límites reportados en la literatura para las técnicas empleadas, aunque se presenta una diferencia significativa entre el grupo de alcohólicos y el grupo de abstemios en los intervalos de referencia hallados, por lo que la regeneración hepática, así como los factores de crecimiento en los alcohólicos de la población estudiada se encuentran reducidos de manera suficiente para mantener un buen funcionamiento hepático.

•Los datos obtenidos al efectuar el análisis mediante la prueba de Mann-Whitney y la prueba de Tukey muestran una diferencia significativa entre ambos grupos en la mayoría de las enzimas evaluadas y estas diferencias reflejan un posible desgaste orgánico, más que la alteración funcional del mismo.

•Los pacientes alcohólicos en abstinencia se encuentran posiblemente más susceptibles a presentar un daño a nivel hepático, por lo que es conveniente que sean valorados por el médico antes de prescribir ciertos tratamientos.

11 . ANEXO .

11.1.ANEXO.I.

Intervalos de los valores de referencia de acuerdo a las técnicas empleadas, reportadas en la literatura.

	Unidades Tradicionales	Unidades Internacionales
Bilirrubina total	hasta 1.20 mg/dL	hasta 17.00 µmol/L
Bilirrubina directa	hasta 0.25 mg/dL	hasta 4.10 µmol/L
Bilirrubina indirecta	hasta 0.90 mg/dL	no hay factor de conversión.
AST	0 a 37 U/L	0.04 a 0.47 K/U/L
ALT	0 a 37 U/L	0.04 a 0.47 K/U/L
γ-GT	0 a 27 U/L	0.00 a 0.36 K/U/L
ChS	110 a 134 U/L	1140 a 1245 K/U/L

Unidad tomada del manual de técnicas de Merck.

U=Unidad; K=Kilomicrogramos.

AST=Aspartato Aminotransferasa; ALT=Alaninaminotransferasa; γ-GT=Gamma glutamil Transferasa; ChS=Colinesterasa.

12.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.Encuesta nacional de adicciones 1993. México. S.S.A. Alcohol.
- 2.De la Fuente JE, Kershenovich D. El alcoholismo como problema medico. Rev Fac Med UNAM 1992; 35(2): 47-51.
- 3.Archard JL. Alcohol and the liver. Scientific American science & medicine 1995; 2: 16-29.
- 4.Jacobson RJ. A comprehensive approach to pretreatment evaluation: I detection, assessment and diagnosis of alcoholism. En: Hester EK, Miller RW. Handbook of alcoholism treatment approaches. New York: Pergamon Press, 1989: 17-34.
- 5.Irwin M, Baird S, Smith TL, Schuckit M. Use of laboratory test to monitor heavy drinking by alcoholic men discharged from a treatment program. Am J Psy 1988; 145: 595-599.
- 6.De Marchi U, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardine K, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse-effects of abstinence. N Engl J Med 1993 ; 329(26) : 1927-1934.
- 7.Lof K, Seppä K, Itala L, Koivula T, Turpeinen U, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin as an alcohol marker among female heavy drinkers: a population-based study. Alcohol clin Exp Res 1994; 18(4): 889-894.
- 8.Salvato FR, Mason BJ. Changes in transaminases over the course of a 12-week, double-blind nalmefene trial in a 38-

- year-old female subjects. *Alcohol clin Exp Res* 1994; 18(5): 1187-1189.
9. Peña AZ. Alcoholismo y sociedad. México: editorial Universidad Autónoma de Queretaro, 1990: 81, 133.
 10. Graham A. Screening for alcoholism by life-style risk assessment in a community hospital. *Arch Intern Med* 1991; 151:95A-964.
 11. Serrell MF, Tuma JO. The functional implications of acetaldehyde binding to cell constituents. *Ann NY Acad Sci* 1988 ; 50-1.
 12. Ellis PJ, Oscar-Berman M. Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. *Psy Bull* 1989; 106(1): 12a-147.
 13. Moses IA. ¿Esta induciendo a sus hijos a la drogadicción?. México: Editorial Diana, 1990:19.
 14. Steinglass P. La familia alcohólica. 2ª ed. España: Editorial Gedisa, 1993:20-35.
 15. Robinson D. Talking out of alcoholism the self-help process of alcoholics anonymous. Great Britain: Editorial University Park Press: 9-21.
 16. Velasco R. Alcoholismo visión integral. México: Editorial Trillas, 1968: 97,113.
 17. Madden JS. Alcoholismo y farmaco dependencia. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1990: 1-172.
 18. Morse M, Flavin K. La definición de alcoholismo. *JAMA* (edición México) 1993; 1 (6): 354-357.
 19. Cravioto P y col. Boletín mensual de epidemiología. Sistema Nacional de Salud 1992; (9): 168-169.

- 20.Vado I. Seminario: educación, ciencia y cultura alcohol y tabaquismo, mortales. La Prensa 1995 octubre 8: (paginas editoriales).
- 21.Velazco R. LA prevención de las adicciones en los programas nacionales de México. En: VI congreso Iberoamericano sobre alcohol, tabaco y drogas. México: 1993.
- 22.Mortalidad 1994. U.S.A. subsecretaria de planeación dirección general de estadística e informática: 43-47,55,60,70,80,91,97.
- 23.Collado RV. Salud social en el individuo y en la sociedad. Cuestion Social 1995: otoño (37): 17-26.
- 24.Buchsbaum GI, Buchanan GR, Welsh J, Centor MK, Schnoll HS. Screening for drinking disorder in the elderly using the CAGE questionnaire. J Am Ger Soc 1992; 40(7): 662-665.
- 25.Willenbring LM, Christensen JK, Spring W, Rasmussen R. Alcoholism screening in the elderly. J Am Ger Soc 1987; 35(9): 604-609.
- 26.Hahnemann University. CME credit quiz. Postgraduate Medicine 1984; 74(1): 159-160.
- 27.Jellinek EM. The disease concept of alcoholism. New Jersey: Hillhouse Press, 1960.
- 28.Edwards G. Tratamiento de alcohólicos, guía para el ayudante profesional.2ª ed México: editorial Trillas, 1990: 11-54.
- 29.Lowe R. Alcoholismo su cura natural. 3ª ed. México: Editores Mexicanos Unidos, 1993: 5,6,16,25,26.

30. Caetano R. The association between severity of DMS-III-R alcohol dependence and medical and social consequences. *Addiction* 1993; 88: 631-642.
31. Bush B, Shaw S, Cleary P, Delbanco TL, Aronson MD. Screening for alcohol abuse using CAGE questionnaire. *Am J Med* 1987; 82: 231-235.
32. Sorrel MF, Tuma LD. The functional implications of acetaldehyde binding to cell constituents. *Ann NY Acad Sci* 1988: 50-61.
33. Lewis CE, Smith E, Kercher C, Spitznagel E. Assessing gender interactions in prediction of mortality in alcoholic men and women: a 20-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(5): 1162-1172.
34. Klasky AL, Armstrong, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1962; 117(6): 646-664.
35. Lisker FJ, et al. Genotypes of alcohol metabolizing enzymes in Mexicans with alcoholic liver cirrhosis. *Arch Med Res* 1995; 26: 666-667.
36. Mendenhall LC, Wessner ER. Alcoholismo. En: Kaplan AL, Pesce JA. *Química clínica técnicas de laboratorio-fisiopatología-métodos de análisis*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1992: 761-763.
37. Bhagavan VN. *Bioquímica*. 2^a ed. México: Editorial Interamericana, 1984: 304-306, 1046.
38. Klatsky LA. Cardiovascular effects of alcohol. *Sci Am sci & med* 1995; (2): 26-37.

39. Gavalier JS, VanThiel DH. Reproductive consequences of alcohol abuse males and females compared and contrasted. *Mutation research* 1987; 166: 269-277.
40. Barona E, DiPadova C, Tabasco J, Lieber CS. Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues. *Life Sciences* 1987; 40: 253-25a.
41. Piña-García E, et al. simposium Etanol: catabolismo y efectos metabólicos. *Rev Fac Med UNAM* 1983; 119(1): 1-14.
42. Rashba-Jag J, Torre J, Cederbaum AI. Increased NADPH- and NADH- dependent production of superoxide and hydroxyl radical by microsomes after chronic ethanol treatment. *Arch biochem biophys* 1987; 206(1): 401-404.
43. Dentelli EM. Mecanismos de lesión hepática por alcohol. En: *Hepatología '84. Hospital General de Mexico, SSA. 1984.*
44. Windholz editor. *The Merck Index*. 9 ed: Editorial Merck & Co.: Rahway N.J.; 1976: 214.
45. Schiff MIL. *Enfermedades del hígado*. Madrid: Salvat Editores, 1988: vol I: 41.
46. Porton EA, et al. dietary factors in the progression and regression of hepatic alterations associated with experimental chronic alcoholism. *Freed Proc* 1967; 26: 1449.
47. Behrens UJ, Hoerner M, Lasker JM, Lieber CS. Formation of acetaldehyde adducts with ethanol-inducible P450IIE1 in vivo. *Biochem Biophys Res comm* 1986; 154(2): 584-590.
48. Veech LR, et al. Metabolic hyperpolarization of liver by ethanol: the importance of Mg²⁺ and H⁺ in determining

- impermeant intracellular anionic charge and energy of metabolic reactions. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(5): 1040-1050.
49. Rocha HA. Bioquímica del alcoholismo. en: Hepatología 94. Hospital General de México, SSA. 1994)
50. Wynne HA, Wood P, Herd B, Wright P, Rawlins, James OFW. The association of age with the activity of alcohol dehydrogenase in human liver. Age Ageing 1992; 21: 417-420.
51. Aron P, Leclit S, Zern MA. Molecular biological aspects of alcohol-induced liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(1): 247-250.
52. Espinosa T. Nutrición del adulto. En: Casanueva E, Kauter-Herwitz M, Pérez-Lizaur MB, Arroyo P. Nutriología Médica. México: Fundación Mexicana para la Salud 1995: 93-95.
53. Donohue TM, Tuma DJ, Farrell MF. Acetaldehyde adducts with proteins: binding of 14C acetaldehyde to serum albumin. Arch Biochem Biophys 1983; 220(1): 239-246.
54. Conn EE, Stumpt PK. Bioquímica fundamental. 3ª ed. México: Editorial Limusa, 1980: 249.
55. Cheung B, Anderson GK, Holmes RK, Beacham IR. Human stomach class IV alcohol dehydrogenase: molecular genetic analysis. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(1): 185-186.
56. Descano IV, Alappat JM, D'Souza N. effect of acute and chronic alcohol administration to rats on the expression of interleukin-6 cell-surface receptors of hepatic parenchymal

- and nonparenchymal cell. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(5): 1207-1214.
57. Wondergem P, Davis J. Ethanol increases hepatocyte water volume. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(5): 1230-1236.
58. Wehr H, Redo M, Lieber CS, Baraona E. Acetaldehyde adducts and autoantibodies against VLDL and LDL in alcoholics. J Lipid Res 1993; 34: 1237-1244.
59. Sillanaukee P, Soppi K, Koivula T, Israel Y, Niemela O. Acetaldehyde-modified hemoglobin as a marker of alcohol consumption: comparison of two new methods. J Lab Clin Med 1992; 120: 42-47.
60. Madden JAF, Heath AG, Stainer GA, Whittfield JB, Martin MG. Alcohol sensitivity and smoking history in men and women. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(5): 1111-1120.
61. Carr LG, et al. Polymorphism at the P45011E1 locus is not associated with alcoholic liver disease in caucasian men. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21(1): 162-164.
62. Cruz C, et al. The Dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in mexican population. Med Res 1995; 26(4): 421-426.
63. Israel Y, Orrego H, Carmichael FJ. Acetate-mediated affects of ethanol. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(1): 144-148.
64. Nagy LE. Ethanol metabolism and inhibition of nucleoside uptake lead to increased extracellular adenosine in hepatocytes. Am J Physiol 1992; 262: C1175-C1180.

65. (Corona Gs. Radicales libres. En: Hepatología 94. Hospital General de México, SSA 1994.)
66. Kaplan LA, Pesce AJ. Química clínica técnicas de laboratorio-fisiopatología, métodos de análisis, teoría, análisis y correlación. Editorial Médica Panamericana Argentina 1988: 190, 273, 502, 503.
67. Sherwin JE. Función hepática. En: Kaplan LA, Pesce AJ. Química clínica técnicas de laboratorio-fisiopatología, métodos de análisis, teoría, análisis y correlación. Editorial Médica Panamericana Argentina 1988: 489-510.
68. Salgado AA, et al. Tratado de Geriatria y asistencia geriátrica. Editorial Salvat Barcelona 1992: 3-8, 8-13.
69. San Martín H, Pastor AV. Epidemiología de la vejez ¿Qué edad tendrá usted cuando cumpla 70 años? España. Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1990: 345.
70. Nohl H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. Br Med Bull 1993; (3): 653-667.
71. Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. Med Lab Sci 1992; 49: 299-312.
72. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91 (suppl 3C): 14S-22S.
73. Bellomo G, Mirabelli F. Oxidative stress and cytoskeletal alterations. Ann NY Acad Sci 1993; 56: 97-109.

74. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 373S-379S.
75. Diplock AT. Nutrientes, antioxidantes y prevención de enfermedades: una revisión. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 189S-193S.
76. Eisbach P, Weiss J. A reevaluation of the role of the O2-independent microbicidal systems of phagocytes. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 443.
77. Whitehead TR, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem* 1995; 41(1): 32-35.
78. Sherlock S. Alcohol liver disease. *Lancet* 1995; 345: 227-229.
79. Ganong WF. *Fisiología Médica*. 14ª ed. México, 1994: El Manual Moderno: 525-541.
80. Rodríguez EB, San Miguel A, Rodríguez MJ. Regeneración hepática y factores de crecimiento. *Bioquímica* 1995; 20 (4): 376-392.
81. Feldmann M, Lender M, Haworth C. T cell and lymphokines. *British Medical Bull* 1989; 45 (2): 365.
82. Castrillon RLE, Palma RA. Marcadores moléculares de la regeneración hepática. *Bioquímica* 1995; 20 (5):
83. Brambila EMC, Muñoz JGL. Mecanismos de aumento de las "enzimas obstructivas". *Bioquímica* 1995; 20 (3): 330-337.
84. Salve M, Amich S, Prieto S, Casas A. *Laboratorio clínico. Bioquímica*. España: Interamericana. McGraw-Hill. 1994.

85. Conigreve KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic test for alcohol consumption. *Alcohol Alcoholism* 1995; 30(1): 13-26.
86. Carnevali DL, Patrick M. Tratado de geriatría y gerontología. edición 2. Editorial Interamericana-McGraw-Hill 1989 Mexico. 154-155.
87. Henry JB. Todd-Sanford-Davidsohn. "Diagnostico y tratamiento clinicos por el laboratorio". Tomo I. edición 7. Salvat editores 1984. España. 356, 365-366.
88. Exploracion del higado. Bruguera M: Tratado de medicina practica. Medicine.6. edición 3. Mexico. 293
89. Benedetti A, Svegliazi BG, Marucci G. Regulation of intracellular pH in periportal and perivenular hepatocytes isolated from ethanol-treated rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(1): 216-225.
90. Goldberg DM, Kapur RM. Enzymes and circulating proteins as markers of alcohol abuse. *Clin Chim Acta* 1994; 226: 191-209.
91. Nilssen G, Huseby NE, Hoyer G, Brenn T, Schirmer H, Forde OH. New alcohol markers-How useful are they in population studies: the Aivalbard study 1988-1989. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16(1): 82-86.
92. La Grange L, Anton RF, Crow H, Garcia S. A correlational study of carbohydrate-deficient transferrin values and alcohol consumption among hispanic college students. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(3): 653-656.

93. Bell H, Tallaksen Mec, Try K, Haug E. carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(5): 1103-1108.
94. Roman AS, Liewber CS. Diagnostic utility of laboratory test in alcoholic liver disease. *Clin Chem* 1994; 40(8): 1641-1651.
95. Cohen JA, Kaplan M. The NGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24(11): 835-838.
96. McQueen MJ. Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin Chem Act* 1995; 237: 91-105.
97. Alonso-Fernandez F. Alcohol dependencia personalidad del alcoholico. *Cienci España* Editorial Masson-Salvat. 1992.
98. Nemat MA, Becker RC, Diepmeyer JL, Meeley E and Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34(3): 211-214.
99. O'Brien CGMD. Introduction alcoholism a three-article symposium post graduate medicine 34, (1). 1993.
100. Academia Nacional de Medicina. Tratado de medicina interna. Mexico: El Manual Moderno 1993; I: 417-443, 465.
101. Anton RF, Moak JH. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: gender differences. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(3): 747-754.

102. Ireland A, Hartley L, Eyley N, O'McGee J, Trowell JM, Chapman RW. Raised γ -glutamyl transferase activity and the need for liver biopsy. *BMJ* 1991; 302: 388-389.
103. Ingram LR. Funcionamiento Hepatico. En: Anderson SC, Cockayne S. *Química Clínica México: Nueva Editorial Interamericana McGraw-Hill*, 1995: 283-299, 300-320.
104. Salve ML, Amich S, Prieto S, Casas A. Laboratorio clínico bioquímico. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill 1994: 219-244.
105. Balcells A. La clínica y el laboratorio. 16ª ed. México: Ediciones Científicas y Técnicas Masson-Salvat, 1986: 120,121,295-306.
106. Merck. Manual de técnicas de química clínica. Diagnostica Merck.
107. Sprent. Applied nonparametric statistical methods. Bristol, GB: Chapman and Hall, 1989: 86-94.
108. Freund JE. Estadística. 4 de. México: Prentice Hall Hispanoamericana, 1994: 506-512.
109. Salgado U. El análisis exploratorio de datos biológicos. Fundamentos y aplicaciones. México: ENEP Zaragoza UNAM, 1992: 1-49.