

VALOR DE LA DETERMINACION DEL ENZIMA GAMMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT) COMO INDICATIVO DE IMPREGNACION TOXICA ALCOHOLICA

RODRIGUEZ-MARTOS DAUER, A.*

INTRODUCCION

La GGT es una enzima de origen microsomial que cataliza la transferencia de grupos gamma glutamil entre distintos péptidos, y se localiza, sobre todo, en riñón, hígado, páncreas e intestino.

Los valores considerados normales de GGT en suero son de 4-18 mU/ml en la mujer y de 6-28 mU/ml en el varón, según el método Szasz (1), y de 30-50 U/ml. para la hembra y de 45-60 U/ml. para el varón, según el método de Rosalki modificado (2).

El ascenso de GGT es fiel reflejo de la colostasis intra y extra-hepática. Se eleva asimismo en trastornos hepáticos inflamatorios, metabólicos y tóxicos (3), reiterándose las experiencias en favor de un aumento de la tasa de GGT en las hepatopatías etílicas (4, 5, 6, etc.). A diferencia de las transaminasas, indicadoras de lesión inflamatoria y necrótica, la GGT indicaría más bien lesión tóxica y/o coltásica, así como procesos de inducción enzimática (5, 7, 8), no existiendo acuerdo entre los diversos autores con respecto a la preponderancia de uno u otro mecanismo como responsable de dicho incremento.

Diversos autores han estudiado el comportamiento de la tasa de GGT en los pacientes etílicos con el fin de establecer la posible validez de dicha determinación enzimática como indicativo de la alcoholización de un sujeto y la subsiguiente normalización de aquélla con la abstinencia (5, 6, 8). La GGT parece más sensible que

* Servicio de Alcoholismo y Toxicomanías. Instituto Municipal de Psiquiatría. Barcelona.

las transaminasas para la detección de hepatopatía incipiente en el presunto alcohólico o bebedor excesivo regular, siendo a menudo la única prueba que se presentará alterada en estos sujetos, aparentemente sanos (5). El comportamiento de la GGT serviría asimismo como control de la abstinencia (9, 10). Por todo ello se presume que la GGT, sin ser específica de una afección hepática determinada, adquiere en el etilismo un notable valor indicativo (8). En efecto, numerosos autores coinciden al considerar al etanol como responsable directo del incremento de GGT, sobre todo en sujetos que, por lo demás, están sanos y en los cuales existiría una liberación incrementada del enzima por parte de los microsomas (precoz afectación de dichos corpúsculos y posible aumento en la producción de GGT). La determinación de la tasa de GGT podría ayudar a detectar el alcoholismo ignorado (11, 12) y permitiría, además, un seguimiento del mismo, no pudiendo considerarse finalizada una cura de deshabituación etílica hasta que la cifra de GGT sea normal y estable (9).

MATERIAL Y METODOS

Se procede a la determinación sistemática de GGT y otras pruebas hepáticas (transaminasas, proteinograma y bilirrubina), en todos los enfermos etílicos que ingresan a cargo de nuestro Servicio de Alcoholismo y Toxicomanías. Se practica P.B.H. cuando se sospecha hepatopatía específica. También de forma sistemática se reiteran las determinaciones, procurando que de cada enfermo alcohólico nos quede al menos un triple estudio: a su ingreso, a los 15 y a los 45 días de abstinencia. Asimismo les sometemos a un control anual y reiteramos las determinaciones en caso de recaída o sospecha de tal. Dado que este seguimiento ideal no siempre es posible, hemos recopilado el material de un año, agrupándolo por poblaciones muestrales que reflejan cómputos diversos.

Hemos practicado las mismas determinaciones analíticas en otros pacientes psiquiátricos carentes de hábitos tóxicos reconocidos, que ingresaban a nuestro cargo y que pensamos podían servir de control y punto de referencia para la normalidad. Hemos excluido también de dicho grupo control a todos aquéllos que recibían algún tratamiento capaz de provocar inducción enzimática. De ahí que se haya prescindido también de bebedores habituales excesivos. En efecto, hemos querido averiguar cuál es la tasa "**biológicamente normal**" de GGT, en ausencia de un influjo inductor o hepatolesivo sostenido. En efecto, coincidimos con Lamy y cols. (9) al opinar que no pueden establecerse parámetros de normalidad si no se tiene presente la variable "hábitos tóxicos" en cada grupo de la muestra.

Para dar mayor validez a la investigación, hemos consignado el tipo de ingesta alcohólica en que se inscribía cada sujeto y las variables de edad y sexo.

La muestra estudiada queda, pues, así:

- A) Grupo control: pacientes psiquiátricos no alcohólicos: 30 sujetos**
- 10 abstemios.
 - 10 bebedores esporádicos mínimos.
 - 10 bebedores habituales mínimos.
- B) Pacientes alcohólicos o población problema: 164 sujetos**
1. Grupo de pacientes alcohólicos con una sola determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso): 100 sujetos.
 2. Grupo de pacientes alcohólicos con triple determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso, a los 15 y a los 45 días de abstinencia): 32 sujetos.
 3. Grupo de pacientes alcohólicos con doble determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso y a los 15 días de abstinencia): 20 sujetos.
 4. Grupo de pacientes alcohólicos con doble determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso y a los 45 días de abstinencia): 12 sujetos.

Ninguno de ellos recibió fármacos supuestamente inductores de GGT ni antes ni durante o después del ingreso.

El método empleado para la determinación de la tasa de GGT fue el de Rosalki modificado (2), aceptando como patológicos valores superiores a 60 U/ml. Nuestro laboratorio sólo detecta valores de hasta 250 U/ml., quedando todo valor superior imprecisable.

Con los resultados obtenidos hemos procedido al cálculo de la tasa media correspondiente a cada grupo y establecido luego las comparaciones pertinentes mediante el cálculo de la *t* de Student para la diferencia de medias. Asimismo se han sacado porcentajes y evaluado la significación estadística de las diferencias observadas.

RESULTADOS

Para mayor claridad expositiva los recogemos en forma de tablas.

A) Grupo control (ver tabla I)

TABLA I
TASA DE GGT EN UN GRUPO CONTROL

	Núm. sujetos	Tipo de bebedor	Edad media	Valor medio GGT
Total	10	Abstemio	46'6	30'5 ± 4'25
Varones	3		37'7	30'0 ± 15'88
Hembras	7		52'1	30'7 ± 11'61
Total	10	Esporádico mínimo	38'0	32'0 ± 4'16
Varones	5		32'8	28'0 ± 6'44
Hembras	5		43'2	36'0 ± 5'34
Total	10	Habitual mínimo	35'6	31'5 ± 5'06
Varones	5		31'2	36'0 ± 7'65
Hembras	5		40'0	27'0 ± 6'28

La *t* de Student entre las medias de cada tipo de bebedor NO es significativa.

El valor medio global de todo el grupo control (30 sujetos) es **31'3 U/ml. ± 0'44**

Ninguno de los sujetos del grupo control alcanzó las 60 U/ml. de GGT ni presentó transaminasas elevadas.

B) Pacientes alcohólicos o grupo problema

1. Pacientes en los que se determinan **GGT** y otras pruebas hepáticas coincidiendo con su **ingreso** hospitalario (primeras 48 h. de abstinencia).

(Ver tabla II.)

TABLA II
PACIENTES ALCOHOLICOS CON DETERMINACION
DE GGT Y PRUEBAS HEPATICAS DENTRO
DE LAS PRIMERAS 48 HORAS SIGUIENTES AL INGRESO

Total suj.	Edad media	Valor GGT	GGT > 60 U/ml %	% trans. > 50 U/ml	Correlación GGT GPT - GOT
100 (81 v. 19 h.)	39	M 153'3 U/ml DS 83'1	85 %	36 %	34 %

Estos resultados son equiparables a los obtenidos por otros autores (5, 9, entre otros).

Entre las hepatopatías diagnosticadas contamos con 2 hepatitis agudas, 5 esteatosis y 10 cirrosis. Coincidimos con Ragaini (8) al observar un comportamiento análogo y no diferenciable en todas las hepatopatías etílicas (desde la lesión mínima, carente de clínica y otras pruebas de laboratorio patológicas, hasta la cirrosis).

2. Pacientes alcohólicos con triple determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso, a los 15 y a los 45 días de abstinencia).

Los resultados quedan expresados en la tabla III y la fig. 1.

TABLA III
EVOLUCION DEL VALOR GGT
EN UN GRUPO DE 32 PACIENTES ALCOHOLICOS
EN CURA DE DESHABITUACION

	1) Al ingreso	2) A los 15 días abs.	3) A los 45 días abs.
Tasa GGT	M 147'19 ± 14'01	M 97'88 ± 13'97	M 56'88 ± 10'77
	t D1-2 5.44	t D2-3 4.06	
% GGT >60 U/ml	90'6 %	50'2 %	21'9 %
	t D1-2 3'5	t D2-3 2'4	

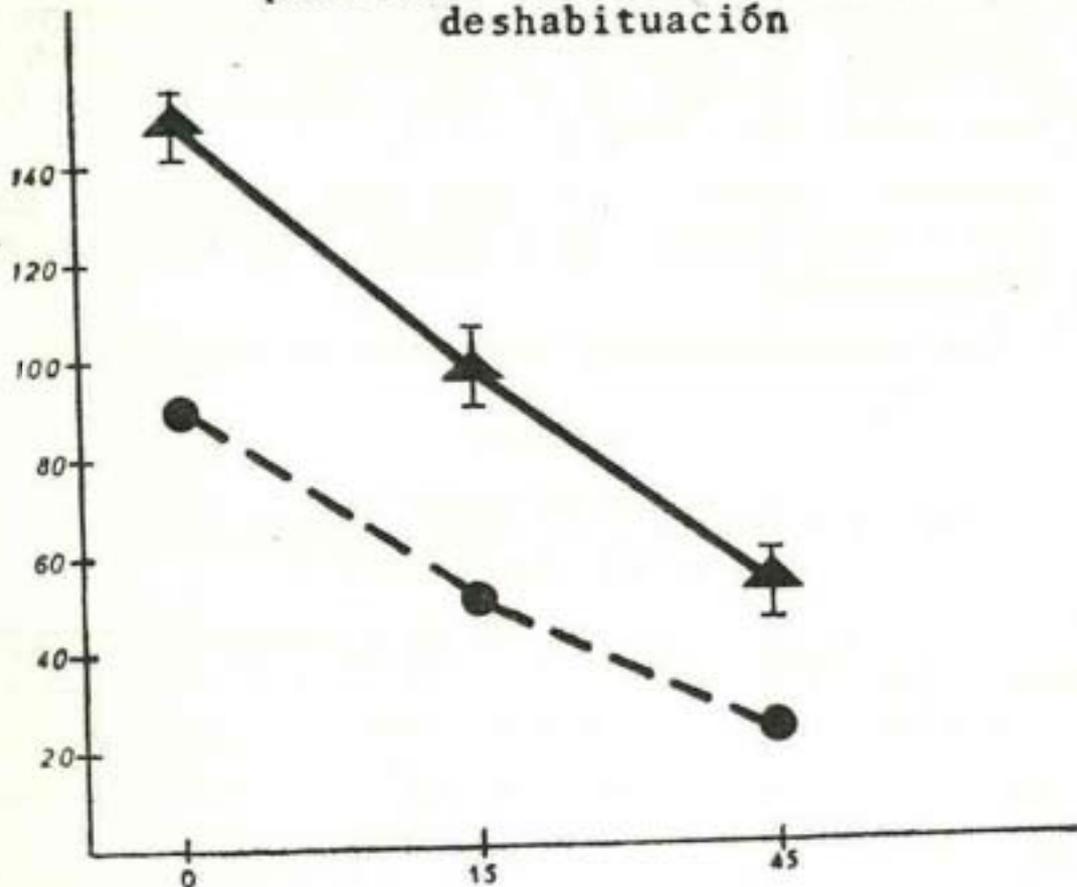
Como se observa, tras la abstinencia comprobada se constata una caída rápida y progresiva del valor GGT, con diferencias significativas al nivel 0.001 entre cada cómputo estudiado. Corroboramos así los datos aportados por Soler-Obradors, Rosalki, Zein y otros (6, 5, 8, 11). Con el progresivo descenso de los valores medios no se alcanza, empero, la normalidad hasta los 45 días de abstinencia (ver fig. 1).

En el curso de los primeros 45 días de abstinencia la tasa de GGT desciende en el 96'9 % de los casos (descenso general que se constata incluso en aquellos pacientes que no presentaban una cifra patológica de entrada).

De los 29 enfermos con valor GGT patológico a su ingreso, el 68'8 % llega a normalizar la tasa durante el perío-

FIG. I

Evolución de los valores de GGT en un grupo de 32 pacientes alcohólicos en cura de deshabituación



▲ Valores absolutos de GGT

● % de pacientes con cifras \uparrow 60 U GGT

do computado. Un 18'8 % mejora sin alcanzar la cifra normal y otro 3'1 % mantiene los mismos valores elevados.

La t de Student-Fisher para la diferencia de porcentajes se muestra claramente significativa en el sentido de una normalización de la tasa de GGT subsiguiente a la abstinencia.

Las modificaciones en la tasa de GGT no se correspondieron necesariamente con las del resto de enzimas estudiados (13). Sólo en el 15'6 % se comprobó un descenso simultáneo de GGT y transaminasas. En el 65'6 % de los casos no cabía pensar en una hepatopatía consolidada, habiéndose presentado máxime una discreta elevación inicial y transitoria de las transaminasas.

3. Pacientes alcohólicos con **doble determinación de GGT** y otras pruebas hepáticas (a su ingreso y a los 15 días de abstinencia).

Población muestral: 20 sujetos (17 varones y 3 hembras).

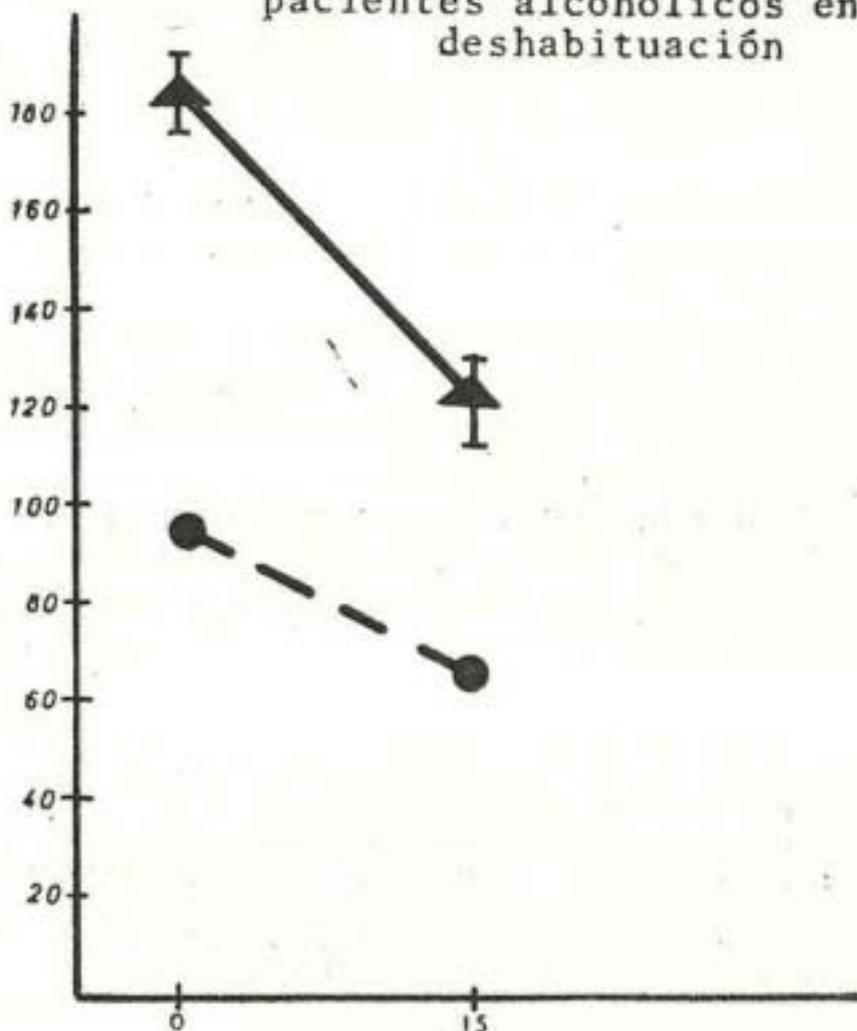
Edad media global: 41'8 años (40'6 años, varones, y 43'0 años, hembras).

En la tabla IV quedan recogidos los resultados.

El descenso de los valores GGT en los primeros 15 días de abstinencia resulta significativo al nivel 0.001. No obstante, la segunda media sigue estando por encima del límite considerado normal (ver fig. 2).

FIG. II

Evolución de los valores de GGT en un grupo de 20 pacientes alcohólicos en cura de deshabituación



▲ Valores absolutos de GGT.

● % de pacientes con cifras > 60 U.GGT.

TABLA IV
EVOLUCION DEL VALOR GGT
EN UN GRUPO DE 20 PACIENTES ALCOHOLICOS
EN CURA DE DESHABITUACION

	1) Al ingreso	2) A los 15 días de abstinencia
Tasa GGT	M 184'90 U/ml DS 17'07	M 122'55 U/ml DS 18'99
	t D1-2: 4'54	
% GGT >60 U/ml	95 %	65 %
	t D1-2: 2'4	

En 2 semanas de abstinencia, la GGT ha descendido en el 70 % de los casos, alcanzando la normalidad en un 25 % de los sujetos con valores previamente patológicos.

4. **Pacientes alcohólicos con doble determinación de GGT y otras pruebas hepáticas (a su ingreso y a los 45 días de abstinencia).**

Población muestral: 12 sujetos (7 varones y 5 hembras).

Edad media global: 37'5 años (43'1 años, varones, y 31'8 años, hembras).

Los resultados quedan recogidos en la tabla V. La t de Student-Fisher para la diferencia de medias es significativa al nivel 0.01. Obsérvese cómo la tasa media final cae ya dentro de los límites normales (fig. 3).

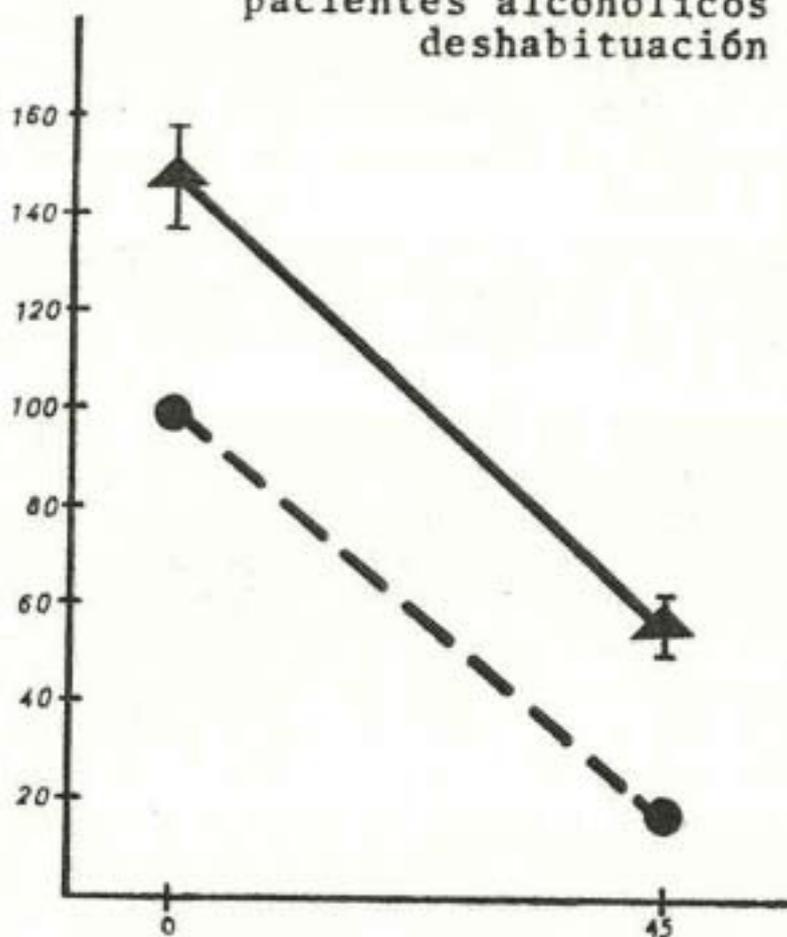
En los 45 días la GGT ha descendido en el 91'7 % de los casos, alcanzando la normalidad en el 83'3 % de los inicialmente patológicos. La diferencia entre el porcentaje de tasas patológicas inicial y final resulta significativa al máximo.

TABLA V
EVOLUCION DEL VALOR GGT
EN UN GRUPO DE 12 PACIENTES ALCOHOLICOS
EN CURA DE DESHABITUACION

	1) Al ingreso	2) A los 45 días de abstinencia
Tasa GGT	M 148'75 U/ml DS 25'61	M 58'75 U/ml DS 18'47
	t D1-2: 3'73	
% GGT >60 U/ml	100 %	16'7 %
	t D1-2: 4'1	

FIG. III

Evolución de los valores de GGT en un grupo de 12 pacientes alcohólicos en cura de deshabituación



▲ Valores absolutos de GGT

● % de pacientes con cifras > 60 U.GGT.

COMENTARIOS

a) Por lo que respecta al **grupo control** no existen diferencias significativas entre las medias respectivas de abstemios, bebedores esporádicos mínimos y habituales mínimos.

Las variables de sexo y edad no aportan información concluyente, probablemente porque al ser nuestras mujeres mayores que nuestros varones el factor edad —considerado en general como facilitador de un aumento de GGT— se contrapondría al femenino, facilitador de tasas más bajas (15).

Destaca la considerable distancia a que se encuentra la media "normal" aquí encontrada del valor límite de 60 U aceptado por

Rosalki y otros. Probablemente, la aceptación de dicha tasa límite se corresponde con la existencia de un hábito alcohólico también normativo en la población general, que obliga a admitir un amplio margen de variabilidad antes de hablar de "patología". Por otra parte, si incluso el bebedor habitual moderado presenta valores de 30 U, cabe pensar que una tasa de 60 U o superior ha de corresponderse, en ausencia de otros valores tóxicos o patológicos, con una ingesta habitual abusiva, es decir, con una exposición considerable y continuada al etanol.

b) Los resultados obtenidos por los 4 grupos de **pacientes alcohólicos** apuntan todos en el sentido de un ascenso del valor GGT, motivado por el alcohol y su subsiguiente disminución con la abstinencia.

— **Al ingreso** encontramos un valor patológico de GGT en un porcentaje de enfermos que oscila entre el 85 y el 100 %.

La tasa media de GGT obtenida por nosotros (alrededor de las 150 U) puede ser inferior a la de otros autores, dado que nuestro laboratorio sólo detecta valores de hasta 250 U/ml., razón por la cual hemos barajado esa tasa máxima incluso en aquellos casos en que se nos daba el resultado como "superior a 250 U/ml.". Aún así, las medidas que obtenemos al ingreso caen de lleno en el campo de lo patológico.

— A partir de la **supresión de etanol** la caída en la tasa de GGT se perfila de forma bastante brusca en las dos primeras semanas, aunque no se alcance, por término medio, el valor normal. En las semanas siguientes este descenso prosigue de un modo constante hasta alcanzar una cifra media normal alrededor de la 4.^a ó 6.^a semana de abstinencia, llegándose luego a una estabilización que hemos tenido ocasión de comprobar en ulteriores determinaciones no consignadas en el presente trabajo. Corroboramos con ello la experiencia de Lamy y cols. (9).

El diagnóstico inicial de una hepatopatía manifiesta no impedía el descenso e incluso la normalización del valor GGT con la abstinencia, independientemente del comportamiento de otras pruebas hepáticas. De ahí que en estos pacientes la tasa de GGT parezca relacionarse más con la ingesta de alcohol o su abstinencia que con una entidad morbosa precisa.

De la experiencia realizada sacamos, pues, la impresión de que la GGT es una enzima muy sensible como índice de impregnación tóxica-alcohólica.

En cuanto a la posible etiopatogenia del incremento de GGT por efecto del etanol, creemos que existen razones en pro de un meca-

nismo mixto —hepatolesivo y de inducción enzimática— a nivel microsomial. La liberación masiva de GGT por parte de los microsomas lesionados constituirá una indicación precocísima de lesión hepática no traducida aún por ninguna otra enzima. Por otra parte, parece requerirse un abuso continuado del tóxico para que aumente la GGT. Y ello habla en favor de un proceso de inducción enzimática.

CONCLUSION

Del estudio realizado podemos concluir que la determinación de la enzima GGT es útil como indicativa de la posible impregnación tóxica-alcohólica de un sujeto. En efecto, en ausencia de otra patología hepatopancreática importante, la elevación de GGT en suero constituye por sí sola una razón de peso en pro de una sospechada alcoholización. La íntima correlación entre la ingesta de alcohol y dicho valor enzimático viene corroborada por las significativas diferencias existentes entre la tasa de GGT de la población control (abstemia o bebedora moderada) y la correspondiente a los bebedores excesivos o alcoholizados. Tal relación causal viene avalada asimismo por el descenso, también significativo, que presenta la tasa de GGT en los sujetos alcohólicos cuando se someten a una cura de deshabitación. La determinación de la tasa de GGT serviría, pues, para la detección del alcoholismo y para el seguimiento ulterior del enfermo, no pudiendo considerarse finalizada una cura de deshabitación hasta no haberse normalizado los valores. Si bien la caída en la tasa de GGT aparece significativa ya en los primeros 15 días de abstinencia, no obstante, no suelen alcanzarse valores normales hasta pasados 1-2 meses. Controles posteriores pueden ayudar a detectar posibles recaídas. Pero, para que tal sospecha tenga fundamento, creemos que ha de haberse consignado una mejoría previa con la abstinencia comprobada y que se requiere un cierto período de alcoholización para que la tasa ascienda de nuevo de modo significativo. Tal impresión proviene de la experiencia recogida, aunque no consignada en el presente trabajo, por considerar la casuística muy reducida.

En resumen, concluimos que la determinación de GGT debe incluirse de forma sistemática en todo chequeo médico y en toda batería de análisis destinada a los enfermos alcohólicos, en los cuales no puede darse por finalizada la deshabitación hasta que la tasa de GGT alcance valores normales.

BIBLIOGRAFIA

1. SZASZ, G.: "A kinetic photometric method for gamma-glutamyl transpeptidase", *Clin. Chem.*, 15: 124, 1969.
2. ROSALKI, B., y cols.: "Optimized determination of gamma-glutamyltransferase by reaction rate analysis", *Clin. Chem.*, 20: 1.121, 1974.
3. ROSSER-ENGELDORF, A.: "Las enfermedades hepáticas y los datos de laboratorio", *Med. Klin.*, núm. 191, págs. 11 y ss., 1977.
4. ROSALKI, S. B., y cols.: "Gamma-glutamyl transpeptidase in chronic alcoholism", *Lancet*, 2: 1.139, 1970.
5. ROSALKI, S. B., y cols.: "Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholism", *Clin. Chim. Acta*, 39: 41-47, 1972.
6. SOLER-OBRADORS, M., y cols.: "La gammaglutamil transpeptidasa. Su valor en el etilismo", *Med. Klin.*, 57, núm. 2: 251-254, 1971.
7. GIBINSKI, K., y cols.: *Acta Med. Pol.*, 4: 341, Vars., 1963.
8. RAGAINI, S., y cols.: "Observazioni critiche sulla modificazioni della gamma-glutamyl transpeptidasi nelle epatopatie", *Minerva Med.*, 67: 2.805-2.818, 1976.
9. LAMY, J., y cols.: "Disminution de la GGT serique a la suite du sevrage", *Clin. Chim. Acta*, 56: 169, 1974.
10. LAMY, J., y cols.: "Triage et dépistage des consommateurs excessifs d'alcool: GGT ou VGM", *Revue d'Alcoolisme*, 22, núm. 3, págs. 166-174, julio-septiembre 1976.
11. SPENCER, J.: "Screening test for alcoholism", *Lancet*, 1: 1.122, 1972.
12. ZEIN, M., y cols.: "Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnosis aid", *Lancet*, 2: 748, 1970.
13. KELLY, T. E., y cols.: "Gammaglutamyl transpeptidase test for alcoholism", *Lancet*, 1: 1.089, 1973.
14. ROSALKI, S. B., y cols.: "Serum gamma glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme inducing drugs", *Lancet*, 2: 376, 1971.
15. SCHIELE, F., y cols.: "Gamma glutamyl transferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations and reference intervals", *Clin. Chem.*, 23/6: 1.023-1.028, 1977.