

Utilidad de la determinación de CDT sérica en el control de bebedores de riesgo en medicina asistencial y pericial militar

Martínez-Ruiz, M¹, Martínez-Galdámez-Ruiz, ME²

Sanid. mil. 2024; 80 (4): 117-129, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Los biomarcadores del consumo de alcohol son importantes en el entorno pericial y en medicina clínica para verificar la abstinencia o para descartar el uso nocivo del alcohol. La Transferrina Deficiente en Carbohidratos (CDT) se usa comúnmente para evaluar el abuso crónico de alcohol. Este biomarcador es muy específico y posee una certificación reconocida a nivel internacional, establecida por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Sin embargo y a pesar de las probadas evidencias científicas y de la disponibilidad comercial, la prueba CDT no es todavía bien conocida ni valorada en el ámbito de la medicina asistencial o pericial.

Objetivos: El objetivo de este estudio es proporcionar una visión general de los biomarcadores de alcohol disponibles y en particular de la CDT, valorando su importancia y uso apropiado en la práctica clínica y en el ámbito de la Sanidad Militar. **Material y métodos:** Esta revisión se basa en publicaciones relevantes que se recuperaron mediante una búsqueda bibliográfica selectiva sobre los biomarcadores de alcohol directos e indirectos discutidos aquí, así como en la experiencia de los autores en análisis de laboratorio y medicina clínica. **Resultados y conclusiones:** Una política eficaz sobre consumo de riesgo de alcohol, su diagnóstico y monitorización en los entornos de medicina militar asistencial, salud laboral y medicina pericial mejorarían los resultados clínicos, reduciría los accidentes laborales y, en consecuencia, ahorraría costos relacionados al consumo de alcohol. En ese sentido, la CDT es el marcador sanguíneo más accesible y fiable para diagnosticar el abuso crónico de alcohol.

PALABRAS CLAVE: CDT, Biomarcadores de alcohol, Bebedor de riesgo.

Usefulness Of The Determination Of Serum Cdt In The Control Of At-Risk Drinkers In Healthcare And Forensic Military Medicine

SUMMARY

Biomarkers of alcohol consumption are important in forensic contexts and in clinical medicine for verification of abstinence or to rule out the harmful use of alcohol. The Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT) is commonly used for assessing chronic alcohol abuse. This biomarker is associated with a high specificity and benefits from an internationally recognized certification set up by the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). However, and despite the proven scientific evidence and commercial availability, CDT is not yet well known or valued in the field of primary care or forensic medicine. **Background:** The aim of this study is to provide an overview of the available alcohol biomarkers and specially of CDT, their significance, and their appropriate use in clinical practice, emphasizing the role of CDT in the field of military health. **Material and methods:** This review is based on relevant publications that were retrieved by a selective literature search concerning the direct and indirect alcohol markers discussed here, as well as on the authors' experience in laboratory analysis and clinical medicine. **Results and conclusions:** A cost-effective policy on alcohol abuse, diagnosis and monitoring in Healthcare Medicine, Occupational Health and Forensic Medicine settings will improve clinical outcome, reduce drink driving, work accidents decrease and consequently save the cost spent on alcohol related expenses. In this sense, CDT is the most reliable blood marker for chronic alcohol abuse.

KEYWORDS: CDT, Alcohol biomarkers, Risky drinker.

INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo crónico de alcohol es un problema de salud pública y su diagnóstico y control mejora los resultados clínicos y reduce accidentes y costes relacionados con el alcohol. En efecto, el consumo crónico excesivo de alcohol tiene conse-

cuencias nocivas sobre la salud individual y colectiva, lo que se traduce además en un elevado gasto sanitario. Según las estimaciones más recientes, el consumo de alcohol fue el séptimo factor de riesgo principal de muerte y discapacidad en 2016 y el principal factor de riesgo entre la población mundial de entre 15 y 49 años¹.

Según datos de la OMS, cada año se producen unos tres millones de muertes en el mundo debido al consumo nocivo de alcohol, lo que representa aproximadamente el 5 % de todas las defunciones entre las personas de 20 a 39 años, esto significa que el 13,5 % del total de muertes son atribuibles al alcohol¹.

En Europa, el consumo de riesgo y el consumo nocivo de alcohol es una de las primeras causas prevenibles de morbilidad y mortalidad y es el factor de riesgo más importante de muerte prematura y enfermedad, después del tabaquismo, la hipertensión arterial, la dislipemia y el sobrepeso¹. Según datos de la

¹ Coronel médico (R). Instituto de Estudios de las Adicciones. Universidad CEU San Pablo, Madrid, (España).

² Comandante farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa, Madrid (España).

Dirección para la correspondencia: Mario Martínez Ruiz.
Correo electrónico: mmartinezr@ceu.es

Recibido: 25 de octubre de 2023

Aceptado: 16 de enero de 2024

OMS y del Grupo Banco Mundial, en España el consumo anual de alcohol puro per cápita en mayores de 15 años es de aproximadamente doce litros².

El consumo de alcohol es un factor causal en más de doscientas enfermedades, traumatismos y otros trastornos de la salud. Está asociado con el riesgo de desarrollar problemas de salud tales como trastornos mentales y comportamentales, incluido el alcoholismo, e importantes enfermedades no transmisibles tales como la cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, neurológicas y metabólicas, entre otras³.

El diagnóstico clínico del consumo de riesgo de alcohol en el ejercicio de la Medicina de Atención Primaria (MAP) y en gran parte de la Medicina de Atención Especializada, se basa en tres pilares fundamentales: 1) la anamnesis o el interrogatorio estructurado, orientado a cuantificar el consumo diario o semanal declarado de bebidas alcohólicas expresado en unidades de bebida estándar (UBE); 2) los cuestionarios diagnósticos para valorar el grado de riesgo, entre los que destaca el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) de diez ítems y especialmente en el entorno de la MAP y en Urgencias su versión abreviada de tres ítems AUDIT-C (*Alcohol Use Disorders Identification Test - Concise*), y 3) los marcadores biológicos para monitorizar objetivamente el consumo real, entre los que destaca por su alta especificidad en detectar el abuso de alcohol la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT), sobre los tradicionales volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM), gamma-glutamyl transferasa (GGT) y relación aspartato aminotransferasa (AST) / alanino aminotransferasa (ALT).

Sin embargo y sorprendentemente, la prueba CDT está infrautilizada en España, siendo todavía una prueba poco conocida por la mayoría de los médicos de atención primaria y especializada no relacionados con los trastornos adictivos, pese a que su comercialización y disponibilidad en España se inició en los años noventa y en la actualidad se trata de una prueba contrastada de elevada eficiencia.

En las Fuerzas Armadas (FAS) resulta prioritario el control del consumo de alcohol entre sus miembros, ya que dicho consumo puede comprometer la seguridad individual y colectiva y el éxito de la misión. El III Plan General de Prevención de Drogas en las FAS (PGPDFAS) establece como cero la alcoholemia permitida durante el servicio, tanto en territorio nacional como en zona de operaciones. El control analítico del consumo de alcohol se realiza mediante etilómetros y por lo tanto se trata de un control inmediato o próximo al consumo, que es el que interesa valorar durante el servicio.

El control analítico del consumo crónico de alcohol interesa más en la valoración clínica, tanto en la atención primaria ejercida en unidades, centros y organismos, como en la especializada hospitalaria; pero sobre todo en la pericial ejercida en las juntas médico periciales, donde interesa conocer si existe un patrón de bebida crónico que haya podido relacionarse con una determinada enfermedad o con una situación social y laboralmente comprometida que requiera un dictamen pericial para los expedientes de aptitud psicofísica.

El objetivo de este estudio es proporcionar una visión general de los biomarcadores de alcohol disponibles, su importancia y su uso apropiado en la práctica clínica, enfatizando el papel de la CDT en la monitorización de los bebedores de riesgo y de los consumidores

crónicos y excesivos de alcohol en el ejercicio de la medicina asistencial (atención primaria y especializada) y de la medicina pericial, especialmente en el entorno de la sanidad militar.

MATERIAL Y MÉTODO

Las fuentes utilizadas se obtuvieron a partir de una búsqueda selectiva en la base de datos *PubMed* para los biomarcadores de alcohol directos e indirectos discutidos en este documento, que abarca el periodo de 1990 a 2023. Las palabras clave utilizadas fueron *CDT* y *alcohol biomarkers* y el idioma seleccionado de los estudios fue el inglés. Los estudios se seleccionaron de acuerdo con su índice de impacto, las aportaciones de relevancia respecto de los estudios similares previos y la lectura crítica entre los autores del trabajo. Se excluyeron los estudios limitados a poblaciones de países no europeos. La recopilación de datos se realizó mediante descarga de los artículos desde las bases científicas de datos (*ResearchGate*, *Academia*, *Google Scholar* y *Open Access*). Además, los autores aportaron sus experiencias analíticas y clínicas.

RESULTADOS

Bebedor de riesgo

Dejando aparte el riesgo social (accidentes, actos violentos, etc.), el riesgo individual por consumo de alcohol se refiere no solo al riesgo de desarrollar trastornos físicos (hepatopatía, por ejemplo), sino también al de desarrollar trastornos psíquicos (dependencia, por ejemplo) relacionados con el consumo de alcohol.

En España existe el consenso de definir al bebedor de riesgo como aquel que presenta un consumo diario, expresado en unidades de bebidas estándar (UBE), de más de cuatro unidades en el caso del hombre, o de más de dos unidades en el caso de la mujer.

Son también criterios de bebedor riesgo de alcohol los consumos episódicos de seis o más unidades por ocasión en el caso del varón, o de cuatro o más unidades por ocasión en el caso de la mujer.

Por último, se deben considerar también bebedores de riesgo, independientemente de la cantidad consumida y del patrón de consumo, a las poblaciones especiales como los menores, las embarazadas, las lactantes o los casos en los que existan antecedentes familiares de alcoholismo⁴.

Estos criterios difieren de los de la Administración Americana de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (*SAMHSA*, *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*), que define consumo de riesgo como cualquier consumo intensivo de alcohol (≥ 4 bebidas en una ocasión para las mujeres, ≥ 5 para los hombres) o el consumo excesivo de alcohol semanal (≥ 8 bebidas por semana para las mujeres, ≥ 15 para los hombres)⁵.

En la práctica clínica habitual, fuera del contexto de las consultas especializadas en trastornos por consumo de alcohol, lo habitual es hablar de consumo de riesgo no solo referido a las cantidades de unidades consumidas diariamente (cuánto se bebe), sino también por la sospecha de que ese consumo exprese un trastorno por alcohol (cómo se bebe). De ahí que, al criterio de UBE diarias consumidas, se una el de un AUDIT-C positivo,

definido por un resultado igual o superior a cinco en el caso del varón, e igual o superior a cuatro si se trata de mujer (tabla 1).

Tabla 1. Criterios de bebedor de riesgo

	HOMBRE	MUJER
UBE	> 4 / DÍA ≥ 6 / OCASIÓN	> 2 / DÍA ≥ 4 / OCASIÓN
Es de riesgo cualquier consumo de alcohol en menores, embarazadas, lactantes, o si existen antecedentes familiares de alcoholismo		
AUDIT – C	≥ 5	≥ 4

La combinación de la cuantificación del consumo diario de UBE y del AUDIT-C es considerada la herramienta diagnóstica clave para el diagnóstico clínico del bebedor de riesgo por el Grupo de Alcohol y otras drogas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)⁶ (tabla 2) y se ha utilizado en estudios nacionales e internacionales, como el estudio ASMI sobre prevalencia y registro del consumo perjudicial de alcohol en los servicios de medicina interna de hospitales españoles, si bien en ese estudio el punto de corte se estableció en ≥4 en hombres y ≥3 en mujeres, de acuerdo con los criterios del *National Institute on Drug Abuse* (NIDA)⁷.

En Reino Unido, además del AUDIT-C, se utilizan otras modalidades abreviadas del AUDIT original para utilizar por los profesionales de la salud según su práctica habitual en diferentes entornos: audit-PC de cinco ítems en atención primaria, FAST de entre uno y cuatro ítems en urgencias y M-SASQ de un ítem en emergencias⁸.

Metabolismo del alcohol

El alcohol se metaboliza esencialmente por oxidación hepática en un 92-95 % (figura 1). La mayor parte del alcohol se metaboliza en acetaldehído mediante tres enzimas: la alcohol-deshidrogenasa (ADH), el sistema oxidativo microsomal del etanol o MEOS (sistema CYP 450) y el sistema catalasa-peroxidasa. Todos ellos transforman el alcohol en acetaldehído. Finalmente, el acetaldehído es metabolizado por la aldehído-deshidrogenasa (ALDH) en acetato⁹.

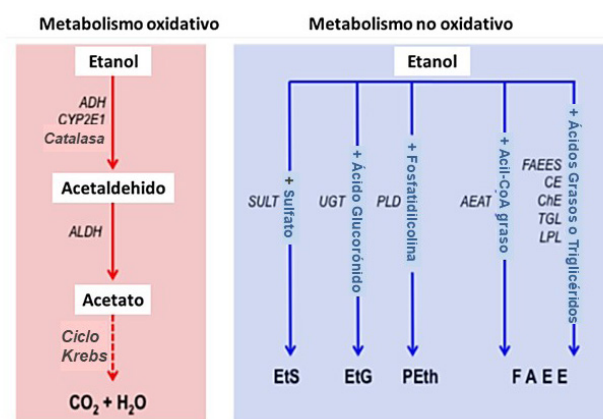


Figura 1. Metabolismo oxidativo y no oxidativo del alcohol (modificado de Dinis-Oliveira, R. J. (2016). *Oxidative and Non-Oxidative Metabolism of Ethanol*. *Current Drug Metabolism*. 17, pp. 327-35). ADH: alcohol deshidrogenasa. ALDH: aldehído deshidrogenasa. SULT: sulfotransferasa. EtS: etilsulfato. UGT: uridina difosfato – glucoroniltransferasa. EtG: etilglucurónido. PLD: fosfolipasa D. PEth: fosfatidiletanol. AEAT: acil-CoA/etanol O-acil-transferasa. FAES: fAEE sintasa. CE: colesterol esterasa. ChE: colesterol éster hidrolasa. TGL: triglicérido lipasa. LPL: lipoproteinlipasa. FAEE: ésteres etílicos de ácidos grasos

Una pequeña parte del alcohol puede ser eliminado inalterado por vías accesorias (~5 %) como son el riñón (orina), la piel (sudor) y el pulmón (respiración), o bien seguir un metabolismo no oxidativo (<2 %)^{9,10}.

Existen al menos cuatro metabolitos no oxidativos y minoritarios en el metabolismo del alcohol: 1) Los ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEEs), como palmitato, linoleato, oleato y estearato, formados principalmente en el hígado y en el páncreas mediante una esterificación enzimática del etanol con ácidos grasos libres, triglicéridos, lipoproteínas y fosfolípidos, a través de la FAEE sintasa y la AEAT o acil-CoA/etanol O-acil-transferasa; 2) El fosfatidiletanol (PEth), generado mediante la enzima fosfolipasa D (PLD), responsable de transformar los fosfolípidos en ácido fosfatídico en situaciones de grandes concentraciones de alcohol en sangre; 3) El etilglucurónido (EtG), formado en el hígado cuando reacciona con el ácido glucurónico vía UDP-glucoroniltransferasa (UGT) y

Tabla 2. Cuestionario AUDIT-C

AUDIT-C (abreviado)				
Puntos de corte de la versión española: ≥ 5 hombres y ≥ 4 mujeres				
¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?				
Nunca	1-2 veces al mes	2-4 veces al mes	4 o más veces a la semana	
0	1	2	3	
¿Qué consumo de bebidas alcohólicas, cuantificado en unidades de bebida estándar, suele hacer en un día de ingesta normal de alcohol?				
1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 o más
0	1	2	3	4
¿Con qué frecuencia toma en un solo día 6 o más bebidas alcohólicas?				
Nunca	Menos de una vez al mes	Una vez al mes	Cada semana	A diario o casi a diario
0	1	2	3	4

fácilmente eliminable a través de la orina, y 4) El etilsulfato (EtS) producido por una sulfotransferasa (SULT) y cuya valoración de su concentración, con el consumo agudo y crónico de etanol, tiene mucha importancia cuando se relaciona con la del EtG^{10,11,12}.

Biomarcadores del alcoholismo

Biomarcadores directos

Los biomarcadores directos derivan de la molécula de etanol y son el propio etanol y alguno de sus metabolitos, como los ésteres etílicos de los ácidos grasos (FAEEs, *fatty acid ethyl esters*), etilglucurónido (EtG), etilsulfato (EtS) y fosfatidiletanol (PETh), así como algunos derivados del acetaldehído.

Los biomarcadores no oxidativos del etanol como el EtG, el EtS y los FAEEs permiten un mejor control del consumo reciente, detectándose desde unas horas a unos días después de un consumo excesivo de alcohol. Los FAEEs en sangre se detectan hasta veinticuatro horas después del consumo, mientras que el EtG/EtS en orina hasta cinco días. La detección en cabello permite detectar consumos de alcohol de varios meses anteriores, según la longitud del segmento utilizado^{13,14}.

Los ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEEs) representan conjugados de ésteres entre las cadenas de acilo graso (como el ácido oleico, el ácido estérico y el ácido palmítico) y el etanol. Estos metabolitos del alcohol están presentes en la sangre hasta casi cien horas en bebedores excesivos, pero actualmente tienen una especificidad y sensibilidad todavía por determinar. El éster etílico de ácidos grasos puede demostrar tener un valor único a través de su medición en meconio (primeras heces del recién nacido; proporcionando así evidencia de beber durante el embarazo), así como en el cabello del consumidor excesivo de alcohol (proporcionando información a largo plazo sobre el comportamiento de bebida)^{13,14}.

EtG, un metabolito menor del etanol formado por la conjugación de etanol con ácido glucurónico activado por glucuronosil transferasa, es un biomarcador útil para determinar la ingesta de alcohol en sangre durante un máximo de 8 h. En orina tiene la ventaja de ser un marcador no invasivo, pero por el contrario solo es detectable en orina durante un máximo de 80 h después de un consumo excesivo de etanol, siendo por tanto útil en la detección del atracón de alcohol (*binge drinking*), pero no en el abuso continuado o crónico. Su rentabilidad aumenta cuando se combina con el EtS en orina^{13,14}.

Fosfatidiletanol (PETh) representa un fosfolípido único formado solo en presencia de etanol por la acción de la fosfolipasa. Los fosfatidiletanoles son fosfolípidos anormalmente formados en presencia de alcohol que se unen a las membranas de células sanguíneas, en especial de los glóbulos rojos. Dado que la formación de PETh depende del etanol, la especificidad diagnóstica de PETh como biomarcador de alcohol es teóricamente del 100 % y su sensibilidad se sitúa entre 94,5 y 100 %. La vida media de PETh en sangre es de aproximadamente cuatro días, lo que limita su utilidad para el diagnóstico del abuso de alcohol por la naturaleza a corto plazo (días) de este marcador. A pesar de este alto rendimiento, los métodos existentes para detectar PETh aún no se encuentran disponibles para el uso clínico rutinario y su uso está limitado todavía a la investigación. Lo mismo sucede con los FAEEs^{13,14}.

PETh y EtG/EtS son herramientas complementarias útiles para la identificación objetiva del consumo actual de alcohol y la detección de recaídas, aunque su uso está limitado a laboratorios de investigación¹⁴.

Biomarcadores indirectos

Los marcadores indirectos son consecuencia de alteraciones fundamentalmente metabólicas ocasionadas por el consumo de alcohol, entre ellas se pueden citar a las expresadas por las enzimas hepáticas como GGT, AST y ALT; el VCM; o la CDT¹⁵.

Los marcadores tradicionales de alcohol basados en las transaminasas hepáticas en realidad detectan daño hepático asociado consumo crónico de alcohol, siendo por tanto su especificidad muy baja, al poderse elevar en situaciones de hepatopatías no alcohólicas. Algo parecido sucede con el VCM eritrocitario, un marcador indirecto del consumo excesivo de alcohol, detectable incluso después de una abstinencia prolongada, pero desgraciadamente de una baja sensibilidad (30-75 %) y especificidad (60-90 %) al relacionarse en gran medida con la disminución progresiva de ácido fólico que el consumo crónico de alcohol provoca¹⁵.

GGT es el marcador biológico tradicional por excelencia de abuso de alcohol. Su sensibilidad y especificidad son aproximadamente 40-60 % y 80-90 %, respectivamente. Su valor se eleva progresivamente con el abuso continuado de alcohol, normalizándose sus niveles tras unas 4-5 semanas de abstinencia, lo que puede ayudar a monitorizar el seguimiento de los bebedores de riesgo controlados en las consultas de atención primaria y especializada, siempre que se tenga en cuenta ese plazo, durante el cual no es posible asegurar la abstinencia real declarada por el paciente. Pero, además, se trata de otro marcador hepático y como tal puede dar falsos positivos en la patología hepatobiliar y metabólica asociada al alcoholismo¹⁵.

CDT es un biomarcador indirecto asociado al consumo excesivo y crónico de alcohol. La elevada sensibilidad y especificidad de la CDT hacen que este biomarcador se comporte, en términos de rentabilidad diagnóstica, como el biomarcador indirecto más específico de consumo de riesgo de alcohol, al tratarse de una prueba sencilla, accesible, comercializada y experimentada¹⁵ (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de marcadores biológicos del alcoholismo utilizados en la práctica clínica

Característica	CDT	GGT	VCM
Sensibilidad*	40-94 %	30-70 %	15-60 %
Especificidad*	82-100 %	11-85 %	30-91 %
Normalización	4 semanas	2 meses	3-4 meses
Cantidad de alcohol y duración necesarias para inducir un aumento	50-80 g/día 1 semana	80-200 g/día > 2 semanas	< 80g/día > 1 mes
*Varian según el estudio, la población considerada, el consumo de alcohol y los ensayos de cuantificación.			

CDT: marcador de consumo crónico excesivo de alcohol

La transferrina sérica humana es una glicoproteína sintetizada en los hepatocitos y la principal proteína plasmática transportadora de hierro. Es una glucoproteína monomérica que consta de una cadena sencilla de 679 aminoácidos y de dos unidades complejas de oligosacáridos unidas en N. La mayor parte de la transferrina sérica contiene once residuos carbohidratos en cada una de las dos unidades. El polipéptido tiene dos lugares de unión para el hierro^{16,17}.

Normalmente se encuentra en grandes cantidades en el suero (2-3 g/l), pero también se puede aislar en LCR y líquido amniótico. La mayor parte de la transferrina es sintetizada en el hígado, eliminándose por vía hepática. La semivida plasmática es de seis a doce días. La diferencia en el número de residuos terminales de ácido siálico da lugar a diferentes isoformas caracterizadas por diferentes puntos isoeléctricos. La transferrina sérica humana contiene principalmente tetrasialo-transferrina, pero también contiene pequeñas cantidades de di-, tri-, penta- y hexasialo-transferrina:

- Tetrasialotransferrina (≈80 %)
- Pentasialotransferrina (≈14 %)
- Trisialotransferrina (≈4 %)
- Disialotransferrina (≈1 %)
- Hexasialotransferrina (≈1 %)
- Monosialotransferrina (≈0,1 %)
- Asialotransferrina (no sializada) (≈0,2 %)

El término transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) se refiere a formas di-, mono- y asialo-transferrina^{17,18}.

En la década de 1970, los investigadores suecos Stibler y Borg, utilizando muestras de sangre y LCR, demostraron que fundamentalmente la cantidad de disialotransferrina y en menor grado de asialotransferrina, aumentaba en respuesta al consumo excesivo crónico de alcohol y disminuía de nuevo con la abstinencia con una vida media de aproximadamente diez días, proponiendo el término de «transferrina deficiente en carbohidratos» (CDT) como biomarcador específico para el consumo excesivo crónico de alcohol. Desde entonces, un gran número de estudios han informado sobre la utilidad de CDT como un biomarcador de alcohol más específico en comparación con las pruebas tradicionales como MCV, GGT, AST y ALT^{17,18}.

Si bien se han documentado los niveles de CDT relacionados con varios niveles de consumo de alcohol y la identificación de algunos factores distintos del alcohol que también pueden elevar la disialotransferrina, CDT se considera en la actualidad como un biomarcador objetivo importante del alto consumo crónico de alcohol y se utiliza para apoyar el diagnóstico de abuso y dependencia de este en entornos médicos y periciales, incluida la retirada y el restablecimiento del permiso de conducir en algunos países.

En su inicio, la determinación de los niveles de CDT se realizaba mediante microcolumna/radioinmunoensayo (Kabi Pharmacia, Piscataway, NJ), teniendo una disponibilidad muy limitada y casi siempre utilizada en el medio hospitalario con fines de investigación. El umbral recomendado por el fabricante era de 20 mg/litro para hombres. Los valores entre 20-25 mg/litro eran indicativos de sospecha de recaída, mientras que los valores

de CDT por encima de 25 mg/litro eran diagnósticos de recaída confirmada en ausencia de cirrosis¹⁹.

Posteriormente se comercializaron en España métodos serológicos mediante la determinación absoluta de CDT (CDTect® de Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Suecia) y la determinación porcentual de CDT, incluyendo formas trisialo-CDT no específicas de consumo de alcohol, respecto del total de transferrina de la muestra, mediante técnicas de inmunoensayo turbidimétrico (Axis % CDTri TIA® de Axis Biochemicals, Oslo, Noruega). %CDT TIA® resultó ser más específica que CDTect® en los casos de gestación, anemia ferropénica, tratamientos estrogénicos o aquellos que cursaban con altas concentraciones de transferrina²⁰.

En la actualidad, los métodos comercializados para la determinación de CDT sérica incluyen enzoinmunoensayo, HPLC (patrón oro), inmunonefelometría, electroforesis capilar, o técnicas de bajo coste basadas en la energía de transferencia de resonancia de fluorescencia (FRET) (*fluorescence resonance energy transfer*)²¹.

Muy pocas circunstancias se asocian con resultados %CDT falsos positivos mediante HPLC. Estos incluyen variantes genéticas de transferrina y son trastornos congénitos de glicosilación y embarazo²².

El requisito previo para un aumento en la proporción de CDT es el consumo de al menos 4-6 unidades de alcohol a diario para los hombres y 2-4 para las mujeres durante al menos una semana. Trasladándolo a la práctica, eso significa que el consumo diario durante un periodo de tan solo entre siete y diez días de media botella de vino, dos latas de cerveza, o 125 ml de alcohol de alta graduación es suficiente para hacer que la CDT se eleve tras dicho periodo. Incluso cantidades más bajas de consumo también pueden ser detectadas en base a la variabilidad de los niveles de CDT por debajo del punto de corte²³.

Debido a la tasa de eliminación de transferrina (la vida media es de catorce a diecisiete días), la CDT se normaliza dentro de las 2-4 semanas posteriores al cese del consumo de alcohol, convirtiéndose así en un excelente marcador retrospectivo de alcohol, muy útil en el control de la abstinencia en pacientes bajo tratamiento de la dependencia²³.

CDT tiene sensibilidad limitada como biomarcador objetivo para identificar sujetos que consumen cantidades nocivas de alcohol en subgrupos particulares de pacientes como mujeres, pacientes con cirrosis y aquellos con un IMC elevado. En efecto, en caso de daño grave a las células hepáticas, la función de la producción de sustancias en el hígado se ve afectada y también la transferrina no se produce lo suficiente. En este caso, no es posible utilizar el análisis CDT²². Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir e interpretar los resultados de CDT en estas poblaciones. Se necesitarían estudios adicionales con un mayor número de pacientes bien caracterizados, que consumen grandes cantidades de alcohol, para evaluar más a fondo los factores que repercuten en la sensibilidad de esta prueba²³.

El marcador CDT está incluido en muchos protocolos y recomendaciones nacionales e internacionales para diferentes aplicaciones (uso clínico, entornos periciales, seguridad en el transporte, selección de personal, pólizas de seguro de vida, etc.), ya que su valor para la detección del abuso crónico de alcohol se ha demostrado durante muchos años²⁴.

CDT clásica *versus* CDT_{IFCC}

El principal problema que existe con los métodos clásicos de determinación de CDT radica en los diferentes puntos de corte (*cut-off*) empleados, lo que provoca confusión en entornos clínicos, periciales y legales. CDT es el biomarcador recomendado por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) para el abuso crónico del alcohol^{25,26}.

Dado que la concentración sérica de transferrina está influenciada por el metabolismo del hierro en el organismo, por la respuesta de fase aguda, por la enfermedad hepática y en el embarazo, CDT se expresa como una fracción porcentual del contenido total de transferrina, aplicándose en la actualidad tres principios analíticos para las pruebas CDT de rutina: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), electroforesis capilar (CE) e inmunonefelometría^{25,26}.

Debido a que los principios analíticos y la sustancia medida (real) varían entre los métodos, los niveles superiores de los intervalos de referencia han diferido del 1,3 % al 2,4 %. Por ello, la IFCC estableció un grupo de trabajo para la normalización de la medición de CDT (WG-CDT)²⁵.

El grupo de trabajo para la estandarización de CDT (WG-CDT: *working group on standardization of CDT*), iniciado por la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) validó el analito (sustancia a medir) como disialotransferrina y una técnica de HPLC como procedimiento de medición de referencia candidata o cRMP (*candidate Reference Measurement Procedure*)^{25,26}.

Los resultados de CDT obtenidos utilizando métodos calibrados para el HPLC RMP se denominan CDT_{IFCC}. Así pues, el

término CDT_{IFCC} se utiliza para indicar disialotransferrina calibrada que, de acuerdo con la primera recomendación del grupo de trabajo IFCC (WG CDT), debe ser la molécula diana principal para la medición de CDT y el único analito en el que se basa la estandarización de CDT^{25,26} (figura 2).

El límite superior del intervalo de referencia es 1,7 % CDT_{IFCC} y no se define ningún nivel inferior. En el uso pericial o forense, la adición de la incertidumbre de medición, necesaria para evitar falsos positivos, conduce a un límite de decisión (*cut-off*) del 2,0 %^{25,26}.

Esto implica que en medicina pericial un solo resultado CDT_{IFCC} de 2,0 % debe considerarse como el valor esperado más alto posible sin un consumo excesivo prolongado de alcohol, considerando todas las fuentes de imprecisión.

Todos los métodos comerciales serán probados anualmente por la IFCC y los fabricantes que cumplan recibirán un certificado IFCC para demostrar el rendimiento de sus métodos²⁶.

Desde diciembre de 2017, los resultados de CDT se ofrecen como resultados específicos del método (% CDT) y como resultados estandarizados de IFCC (% CDT_{IFCC}). Desde julio de 2018, solo se debería utilizar el % de los resultados del CDT_{IFCC} según lo reco-

Tabla 4. Comparación de los métodos analíticos CDT “clásico” y CDT-IFCC.

Método analítico CDT	CDT clásico	CDT-IFCC
Necesidad de calibración	No	Sí
Formas CDT analizadas	Disialo + Asialo	Disialo
Resultado CDT positivo	> 1,6	> 2.0

mendado por la IFCC, lo que hace posible la comparación directa de los resultados de la CDT por todos los diferentes métodos²⁶.

En el contexto del uso pericial o forense, la muestra de suero, a diferencia del pelo y la orina, puede garantizar la integridad, la fiabilidad del análisis y evitar el posible fraude²⁷ (tabla 4).

Utilidad de la determinación de CDT en medicina asistencial

Los biomarcadores de alcohol se utilizan generalmente para determinar la etiología de la enfermedad del hígado graso o cirrosis hepática²⁸. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el alcohol es a menudo solo un cofactor en el desarrollo de la enfermedad hepática; por lo tanto, también es crucial realizar una evaluación diagnóstica de otros posibles factores causales.

La determinación de CDT se ha empleado para detectar alcoholismo y consumo de riesgo y para monitorizar la abstinencia alcohólica, las recaídas o la eficacia de tratamientos de deshabituación. Los resultados de los estudios revisados indican que CDT es una prueba suficientemente específica en cada una de las utilidades para las que se ha empleado, pero tiene una sensibilidad variable según las muestras seleccionadas.

Normalmente el resultado específico de la determinación de CDT sérica se considera negativo para valores <1,3 %; indeterminado para valores de 1,3 % a 1,6 %, y positivo para valores

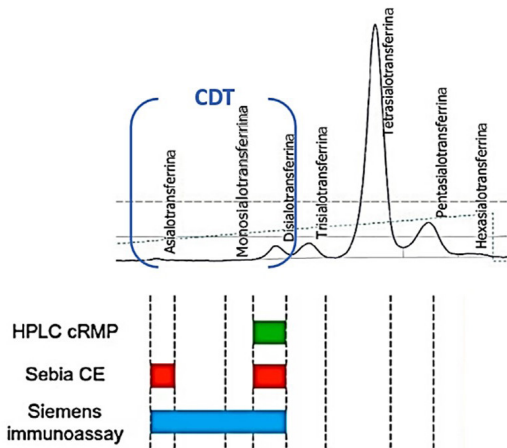


Figura 2. Patrón de separaciones posibles de isoformas de sialotransferrina identificables para la identificación de CDT, mostrando los picos posibles de sialotransferrina identificables mediante HPLC/IFCC (modificado de Helander A, *et al.* (2016). *Clinica Chimica Acta*. 459, pp. 19-24). La mayoría de los métodos de HPLC y Electroforesis Capilar pueden medir selectivamente disialotransferrina, o la suma de disialo y asialotransferrina. La técnica HPLC-cRMP (candidato de procedimiento de medición de referencia para cromatografía líquida de alta resolución para CDT) detecta disialotransferrina, mientras que la electroforesis capilar detecta disialo y asialotransferrina y el inmunoensayo nefelométrico detecta disialo, monosialo y asialotransferrina

>1,6 %. Cuando el resultado está en el límite, el estudio conviene repetirse después de unas cuatro semanas²⁹.

La utilidad de CDT es, por tanto, de indudable interés en el diagnóstico del bebedor de riesgo y en la monitorización de la abstinencia. Pero, más allá, de la utilidad en medicina asistencial, CDT se comporta como un biomarcador de extraordinario interés en medicina pericial.

Marcador de consumo crónico excesivo de alcohol

En relación con la CDT como marcador de alcoholismo, la especificidad es muy elevada en todos los estudios y las diferencias encontradas en su sensibilidad pueden estar relacionadas con las características de las muestras: lugar de selección, edad y proporción de varones, criterios de selección de alcoholismo y presencia o no de hepatopatía alcohólica^{28,29}. La mayor sensibilidad se alcanzó en estudios realizados en unidades de alcoholismo, disminuyendo en ambientes como la atención primaria o en hospital general. Estas diferencias pueden deberse a que de los estudios realizados en atención primaria o en hospital general tenían consumos de alcohol inferiores a las de las unidades de alcohol y la edad media de los pacientes vistos en el hospital general eran superiores a las de otros estudios. En este sentido, se ha sugerido que el envejecimiento conllevaría una respuesta disminuida de la CDT al consumo étílico. En lo relativo a los criterios diagnósticos, no se debe olvidar que el concepto de alcoholismo está basado en criterios conductuales y no en la simple cuantificación del consumo étílico. De ahí que puedan existir sujetos dependientes abstinentes con consumos esporádicos, otros con consumo diario, pero a bajas dosis y otros con importantes consumos diarios. Todos ellos serían diagnosticados de alcoholismo, pero obviamente la eficacia de la CDT no será la misma. Esto puede ser una de las causas que explicaría la mayor eficacia de CDT en individuos atendidos que acuden a desintoxicarse en unidades de alcohol²⁸.

Por lo tanto, en pacientes alcohólicos, la prueba presenta varias ventajas: es muy específica, tiene pocos falsos positivos, sus niveles no se ven alterados por el consumo de fármacos habituales o por los opiáceos y se afectan en menor grado por la presencia de patología hepática. Este hecho permite diferenciar las hepatopatías secundarias al consumo de alcohol de las debidas a otras causas. Los problemas de la prueba en este grupo están relacionados con la disminución de la sensibilidad en dependientes que no consumen importantes cantidades de alcohol (ancianos, bebedores esporádicos) y con el hecho de que puedan elevarse en pacientes cirróticos, aunque no beban.

Las diferencias de sensibilidad de la CDT como marcador de consumo de riesgo también pueden estar relacionada con las características de las muestras. Se ha señalado que la CDT es más sensible en mujeres y menos en varones de edad avanzada. Se ha sugerido que la pérdida de sensibilidad con el envejecimiento podría deberse a una disminución de la testosterona y/o al relativo aumento de estrógenos que ocurre en el envejecimiento del varón. También es posible que patologías crónicas de larga evolución se asocien a una menor sensibilidad de la prueba. Así pues, los resultados indican que la CDT es muy específica, obteniendo su mayor sensibilidad en individuos varones, jóvenes y con consumos elevados^{28,29}.

En orden a valorar la utilización de la prueba CDT para el diagnóstico del consumo crónico y excesivo de alcohol, conviene tener en cuenta sus ventajas y sus inconvenientes^{28,29} (tabla 5).

Tabla 5. Ventajas e inconvenientes de la CDT frente otros marcadores biológicos clásicos de consumo de riesgo de alcohol

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Detecta consumo de riesgo	Poco sensible para consumos <60 g/día
Alta especificidad	Poco sensible en ancianos
Escasa influencia por fármacos	Poco sensible en consumos esporádicos
Escasa influencia por hepatopatías	Uso limitado en cirróticos
Útil en monitorización de consumo	
Útil en monitorización de abstinencia	

Control de la abstinencia alcohólica

Una aproximación al estudio sobre la utilidad clínica de CDT se ha desarrollado sobre la base de comprobar la normalización de sus valores durante la abstinencia. En este sentido, los valores elevados de CDT disminuyen progresivamente durante la abstinencia normalizándose a los 12 ± 5 días, todo ello dependiendo de los niveles previos de CDT. En general, se acepta que la monitorización de la abstinencia se debe conseguir con determinaciones quincenales de CDT.

Datos muy parecidos se obtienen en pacientes portadores de alguna hepatopatía alcohólica.

En lo referente al control de la abstinencia, la determinación de CDT se ha utilizado como marcador precoz de recaídas, como método alternativo a la auto declaración de consumo étílico y para evaluarla eficacia del alcoholismo. Los estudios de seguimiento han señalado que los valores de CDT disminuyen y se normalizan en sujetos con consumo de riesgo que han permanecido abstinentes. Además, parece ser un indicador precoz de recaída en comparación con otros marcadores de consumo étílico como la GGT y el VCM. La detección de recaída puede establecerse con niveles de CDT incluso por debajo de los puntos de corte habituales utilizando coeficientes de variación de los valores de CDT, considerando como recaída el valor triple del basal.

Control de recaídas

CDT ha demostrado ser una excelente herramienta para detectar y monitorizar recaídas en pacientes en tratamiento de mantenimiento o deshabituación alcohólica, detectando consumos esporádicos antes de que los pacientes lo admitan. Sin embargo, los puntos de corte varían dependiendo de si existe o no hepatopatía crónica o cirrótica, con el fin de obtener la máxima sensibilidad y especificidad.

Si bien la monitorización seriada de CDT de pacientes alcohólicos es, *a priori* costosa, la detección precoz podría conducir a una intervención más temprana, que puede disminuir la necesidad de reingreso hospitalario por abstinencia de alcohol y prevenir algunas

de las complicaciones asociadas con el consumo crónico excesivo de alcohol. Por lo tanto, la monitorización de CDT seriada podría resultar especialmente eficiente en pacientes de alto riesgo que no informan con precisión sobre su consumo de alcohol al terapeuta¹⁹.

El control de recaídas en pacientes bebedores excesivos crónicos en tratamiento tiene también interés en aquellos con comorbilidad o patologías de base relacionadas con el riesgo cardiovascular.

Las diferencias encontradas, en cuanto al rendimiento de CDT en distintos estudios sobre recaídas, puede deberse a dos motivos: determinación de los puntos de corte y objetivos del estudio (peor rendimiento de la prueba si el objetivo es distinto del control de la abstinencia). Comparando distintos puntos de corte en varones alcohólicos (punto de corte de valores absolutos de CDT 20-25 U/l) se comprueba que valores superiores a 25 U/l son sin duda indicativos de recaídas en pacientes no cirróticos y que valores entre veinte y veinticinco indican recaídas, pero necesitan otra comprobación si se quiere tener absoluta certeza¹⁹. En cualquier caso, el rendimiento de la prueba siempre mejora al eliminar de la muestra a los pacientes cirróticos.

Eficacia del tratamiento de deshabituación alcohólica

En la monitorización de la abstinencia alcohólica es donde la determinación sérica de CDT ofrece el mayor rendimiento. Al no verse afectada por el tratamiento médico o por la hepatopatía comúnmente asociada, excepto cirrosis muy evolucionadas, en cuyo caso conviene modificar e individualizar los puntos de corte, CDT permite monitorizar la abstinencia alcohólica y así comprobar, de modo objetivo y fiable, la eficacia del tratamiento médico utilizado en la deshabituación alcohólica³⁰.

Un paso más en la utilidad clínica de CDT en la monitorización de la abstinencia alcohólica es la evaluación del tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica. Utilizando psicoterapia y Naltrexona como tratamiento de deshabituación alcohólica, CDT ha resultado ser un marcador extremadamente útil en la detección precoz de recaídas y por tanto de no respondedores, superando a los marcadores habituales³⁰. Igual sucede evaluando el tratamiento con Nalmefeno³¹ y con otras posibles dianas terapéuticas, como Topiramato, Semaglutida, Cannabidiol (CBD), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) como Apremilast, etc.

Entornos clínicos de interés

Atención Primaria

En el ámbito de la atención primaria, CDT podría ser una herramienta extremadamente útil para detectar y monitorizar bebedores de riesgo. Se debería recomendar la determinación CDT si existe sospecha de consumo regular y excesivo de alcohol. Además, el análisis de CDT podría realizarse si hay problemas de salud que pueden estar asociados con el consumo regular y excesivo de alcohol, como por ejemplo enfermedades hepáticas, pancreáticas, metabólicas, cardiovasculares, neurológicas o mentales. Dado su sencillez, fiabilidad y disponibilidad, incluir CDT en el perfil bioquímico de rutina ante sospecha de consumo crónico de alcohol

en estos tipos de pacientes supondría un valor añadido de enorme trascendencia a la hora del control evolutivo y terapéutico de los pacientes. Ello es especialmente interesante si tenemos en cuenta que muchas personas tienden a negar un abuso crónico de alcohol en la anamnesis y nunca admitirán cuánto beben en realidad.

Urgencias

Otra aproximación a la utilidad clínica de CDT es el de la Medicina de Urgencias. Muchas personas acuden a los servicios de urgencia bajo la influencia del alcohol, en especial los fines de semana y, por lo tanto, se puede comprobar si abusan crónicamente del alcohol o si beben de forma puntual en exceso. Pero también son frecuentes en urgencias los casos de síndrome de abstinencia alcohólico (SAA), más difíciles de diagnosticar que los de la intoxicación aguda. En el diagnóstico de SAA, CDT se comporta como un marcador excelente, sobre todo cuando existen determinaciones seriadas³².

Gestación

El trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) incluye cuatro categorías diagnósticas: el síndrome alcohólico fetal (SAF), el síndrome alcohólico fetal parcial (SAFP), el trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol (TNRA) y los defectos congénitos relacionados con el alcohol (DCRA).

En el TEAF se debe de tener en cuenta que cualquier consumo de alcohol durante el embarazo puede producirlo y que es posible que las mujeres que asisten a la clínica prenatal en su primer trimestre de embarazo no se hayan dado cuenta de que habían consumido alcohol en exceso durante la gestación, siendo ellas las que deberían evaluar su estilo de vida en referencia a la ingesta de alcohol. Pues bien, también en estos casos sería muy útil incluir CDT entre las determinaciones de rutina de madres gestantes en las que se sospeche que haya existido una exposición al alcohol.

Trasplante hepático

Los biomarcadores de alcohol han demostrado ser muy útiles para la monitorización de los pacientes después del trasplante de hígado que habían sido diagnosticados por primera vez de cirrosis alcohólica. Usando biomarcadores como CDT, la recaída del alcohol se puede detectar mejor en comparación con la consulta médica, la información informada por el paciente y los niveles elevados de enzimas hepáticas^{33,34}. El objetivo principal es motivar al paciente a permanecer abstinentemente para evitar daños irreversibles en el implante.

La prueba de orina EtG simple y rentable es más adecuada que las pruebas de alcoholemia para confirmar la abstinencia de alcohol durante los programas de abstinencia, en pacientes en la lista de espera de trasplante, en medicina pericial y durante el seguimiento de atención primaria. Al combinarla con CDT y en el futuro con pruebas de PEth, también se puede detectar el consumo nocivo de alcohol durante las una a dos semanas anteriores^{33,34}.

Utilidad de la CDT en medicina pericial

Más allá, de la utilidad en medicina asistencial, CDT se comporta como un biomarcador de extraordinario interés en medicina pericial.

El consumo excesivo crónico de alcohol puede afectar neuro-lógicamente a las personas, en especial a los movimientos oculares y la coordinación. Esto puede repercutir, por ejemplo, en la forma en que realizan trabajos de precisión, manejan un arma, conducen un vehículo, navegan o pilotan un avión. Por lo tanto, si se pretende crear un ambiente seguro en el trabajo, se debe controlar el consumo crónico de alcohol en esa población diana. Nótese que los ejemplos citados son de especial interés en las Fuerzas Armadas.

En medicina pericial o forense resulta especialmente perentorio utilizar una metodología estandarizada. La legislación nacional aplicable y el uso de normas de calidad reconocidas aplicadas a la metodología de las pruebas analíticas, así como los límites aplicables a estas, serán definidas por la autoridad conforme a la capacidad de detección y los umbrales definidos por los organismos certificados responsables de realizar dichas pruebas.

El principal problema que existe con los métodos clásicos de determinación de CDT radica, como ya se ha comentado, en los diferentes puntos de corte (*cut-offs*) utilizados, lo que provoca confusión en entornos clínicos, periciales y legales. En este sentido, la técnica HPLC-cRMP se ha convertido en el patrón oro necesitándose una simple muestra de suero para realizar el análisis estandarizado de la CDT y eso, en el contexto del uso pericial o forense, a diferencia del pelo y la orina, puede garantizar la integridad, la fiabilidad del análisis y evitar el posible fraude^{25,26}.

El límite global pericial es de 2 %. Este límite garantiza un resultado totalmente positivo de consumo crónico de alcohol (pericialmente positivo), para evitar impugnaciones legales. Pero también hay un límite de referencia igual o superior de 1,7 % que indica que dicha persona está en riesgo (clínicamente positivo)^{25,26} (tabla 4).

A pesar de que la EtG en el cabello es la prueba más reveladora para confirmar el consumo crónico y nocivo de alcohol, este biomarcador generalmente solo se determina en situaciones especiales que precisan un laboratorio de referencia, por ejemplo, en casos periciales. Sin embargo, CDT es la única prueba accesible, sencilla, segura y precisa aprobada por la IFCC en este momento para el consumo crónico de alcohol.

La utilidad o la indicación de los diferentes biomarcadores de alcohol para la detección de la abstinencia, el nivel de consumo o el consumo excesivo cónico permiten disponer de un abanico de posibilidades que conviene conocer y protocolizar²⁷ (tabla 6).

Seguridad vial

En varios países (por ejemplo, Finlandia), este análisis se utiliza para controlar rutinariamente a las personas que trabajan en el sector público considerado de riesgo o de responsabilidad (aviadores, conductores de automóviles y autobuses, etc.) cuando lo ordena la empresa²⁴.

Se ha recomendado su uso en seguridad vial para el control de conductores con criterio de bebedores de riesgo, donde CDT ha demostrado ser la mejor herramienta de diagnóstica, recomendándose su utilización en dos supuestos: 1) para evaluar a los con-

Tabla 6. Utilidad y conveniencia de diferentes biomarcadores de alcohol según el consumo, el tiempo transcurrido y el material de la muestra (modificado de Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M: Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:309–15). BAC: Blood Alcohol Concentration. EtS: Etilsulfato. EtG: Etilglucurónido. PEth: Fosfatidiletanol. FAEE: Ésteres etílicos de ácidos grasos. CDT: Transferrina deficiente en carbohidratos. VCM: Volumen corpuscular medio eritrocitario. GGT: Gamma-glutamyl transferasa. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanino aminotransferasa

Utilidad	Características	Parámetros adecuados
Consumo	Abstinencia	Etanol (BAC, aire espirado < 12 h), EtG (orina, sangre, cabello), PEth
	Nivel de consumo	Etanol (BAC, aire espirado < 12 h), EtG (cabello)
	Consumo excesivo crónico	EtG (cabello), FAEE (cabello), PEth, CDT, VCM, GGT, AST, ALT
Control	Control esporádico	Etanol, EtG/EtS (sangre, orina)
	Posible en un plazo muy corto (1-2 días)	EtG/EtS (orina), metanol, PEth
	Control sistemático (fecha conocida con antelación, citación)	PEth, EtG (cabello), CDT, VCM, GGT, AST, ALT
	Aire espirado	Etanol
Muestra	Sangre	Etanol, EtG/EtS, PEth, CDT, VCM, GGT, AST, ALT
	Muestra sangre seca	PEth
	Orina	Etanol, EtG/EtS, PEth, CDT, VCM, GGT, AST, ALT
	Cabello	EtG, FAEE

ductores con fines de renovación de carné de conducir; 2) como un marcador del consumo reciente de alcohol en conductores ebrios con retirada del carné que desean volver a conducir^{35,36,37}.

Medicina aeronáutica

El caso más relevante de aplicación de la determinación de la CDT en medicina pericial y laboral es el de la medicina aeronáutica. Autoridades aeronáuticas internacionales, como la australiana *Civil Aviation Safety Authority*, recomiendan su utilización en los controles sistemáticos y aleatorios de sustancias psicoactivas para asegurar la aptitud médica de los miembros de las tripulaciones de vuelo y de cabina.

La Organización de Aviación Civil Internacional (OACI) es una agencia especializada de las Naciones Unidas que establece normas y reglamentaciones para la aviación civil internacional. La Agencia Europea de Seguridad Aérea (EASA) es una agencia de la Unión

Europea que tiene como objetivo promover la seguridad de la aviación en Europa. AESA es el organismo del Estado, adscrito a la Secretaría de Estado de Transporte del Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana, que vela para que se cumplan las normas de aviación civil en el conjunto de la actividad aeronáutica de España.

Los requisitos conjuntos de aviación (JAR: *joint aviation requirements*) son un conjunto de condiciones comunes y detalladas emitidos por las autoridades conjuntas de aviación, destinados a minimizar los problemas de certificación de tipo en empresas conjuntas, así como a facilitar la exportación e importación de productos de aviación. La normativa JAR-OPS 1085 establece que un piloto no debe consumir alcohol durante el vuelo ni en las ocho horas previas al mismo y además no puede comenzar su actividad de vuelo con una tasa de alcoholemia mayor de 0,2 g/l.

En cuanto a las pruebas de alcohol, la EASA ha publicado una guía sobre las pruebas de alcohol en los miembros de la tripulación. La guía establece que se pueden realizar pruebas de alcoholemia a los miembros de la tripulación durante las inspecciones en rampa (inmediatamente previas al vuelo). Además, se puede establecer un objetivo anual para el número de pruebas de alcoholemia que se realizarán a un operador determinado.

La EASA ha valorado de forma positiva la inclusión de la prueba CDT en el caso de existir sospecha de consumo crónico excesivo de alcohol entre pilotos comerciales que pueden operar una aeronave, si bien todavía no existe una normativa al respecto³⁸.

DISCUSIÓN

El control analítico del consumo de alcohol es un objetivo prioritario de todos los sistemas de salud. Dependiendo del nivel de atención sanitaria requerida y de las repercusiones sociales, laborales o periciales que puedan existir, dicho control debe abarcar consumos recientes, consumos crónicos excesivos, e incluso consumos pasados.

La prueba de oro del control reciente o inmediato de alcohol es la concentración de alcohol en sangre o alcoholemia, habitualmente calculada desde una muestra del aire espirado (etilómetro), al existir una correlación química entre ambas muestras biológicas. La tasa de alcoholemia es clave en la seguridad vial. De hecho, en España hay la nueva tasa máxima permitida de alcohol para todo tipo de conductores se ha reducido drásticamente, y desde 2025 es de 0,1 mg/l en aire espirado o 0,2 g/l en sangre.

Otra aplicación del control de consumo reciente es en el ámbito de la atención de urgencias médicas o en la prevención de riesgos laborales con o sin repercusión legal o pericial. Es el caso de los análisis aleatorios o dirigidos de personas que realizan actividades o trabajos de riesgo para la salud individual o colectiva y donde debe existir criterios de tolerancia cero (alcoholemia 0,0), como por ejemplo personal militar y de las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, pilotos de aeronaves, trabajadores de alta precisión y seguridad, etc.

En otras ocasiones interesa, dada la dificultad de controlar un consumo inmediato o muy reciente, conocer la existencia de un consumo crónico y excesivo de alcohol. Este control es especialmente importante en todos los dispositivos sanitarios asistenciales y periciales. En este caso, lo que se busca es diagnosticar un consumo de riesgo para el bebedor, probar que existe un patrón de consumo

crónico, o de monitorizar la abstinencia durante el tratamiento. Para este tipo de control se utilizan los denominados marcadores biológicos (VCM, AST/ALT, GGT o CDT, principalmente).

¿Resulta útil a los médicos asistenciales y periciales disponer de una herramienta sencilla que informe de un consumo crónico y excesivo de alcohol? Pensamos que sí. En medicina asistencial, tanto en atención primaria como especializada, es importante conocer si el paciente objeto de estudio consume con habitualidad alcohol en exceso o, dicho de otra forma, si es un bebedor de riesgo. Esto se debe a que este consumo puede: interferir con otros fármacos prescritos o que se puedan prescribir; afectar al estado de salud o a las comorbilidades diagnosticadas, especialmente cardiovasculares, metabólicas, digestivas, neurológicas o psiquiátricas. Pero también resulta importante para controlar la abstinencia real y objetiva o la eficacia de un tratamiento de la dependencia de alcohol.

En lo que respecta a la medicina pericial, disponer de una prueba analítica que informe de un consumo crónico, reciente y excesivo de alcohol puede ser determinante a la hora de la valoración del daño corporal o de hacer un dictamen pericial para los expedientes de aptitud psicofísica o para valorar una incapacidad laboral, en especial para trabajos que exigen una gran precisión, que pueden comprometer la seguridad o que implican un grado añadido de responsabilidad. De ahí que en estos casos sea más importante todavía si la prueba tiene garantía legal al estar estandarizada y validada internacionalmente por una agencia internacional de certificación y acreditación externa como la IFCC.

Los biomarcadores tradicionales del consumo crónico y excesivo de alcohol han demostrado su eficiencia, aun cuando su especificidad es baja y su evolución a la normalidad en abstinencia es muy lenta, tanto que no es posible su monitorización. En este sentido, el marcador biológico más utilizado sigue siendo la GGT, el cociente AST/ALT y el VCM eritrocitario.

Sin embargo, la CDT es uno de los marcadores más accesible, fiable y específico del consumo crónico excesivo de alcohol y está aprobado y recomendado por la IFCC.

De esta forma, en medicina asistencial, no sería necesario recurrir al valor CDT_{IFCC} estandarizada (de peso legal), bastando con analizar el valor de CDT específica, en la que se calcula automáticamente un valor porcentual de la CDT clásica utilizando isoformas poco sializadas, por ejemplo, la disialotransferrina asociada a la asialotransferrina (si está presente). La interpretación es sencilla. En una CDT clásica, los resultados superiores al 1,6 % son anormales e indican abuso crónico del alcohol.

En caso de usar CDT en el ámbito de la medicina pericial, se considera que se debiera implementar el valor CDT_{IFCC}. Una CDT_{IFCC} superior al 2 % es anormal e indica abuso crónico del alcohol.

Utilizando la técnica de medición de referencia estandarizada con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cuantificación de disialotransferrina como porcentaje de la transferrina total (%CDT), cualquier individuo con un resultado de CDT >1,7 % es específico de consumo excesivo crónico de alcohol y se considera «clínicamente positivo» en todo el mundo, mientras que cualquier resultado superior al 2 % es «pericialmente positivo» para reducir la posibilidad de errores legales.

El marcador CDT está incluido en muchos protocolos y recomendaciones nacionales e internacionales para diferen-

tes aplicaciones (uso clínico, entornos periciales, seguridad en el transporte, selección de personal, pólizas de seguro de vida, etc.), ya que su valor para la detección del abuso crónico de alcohol se ha demostrado durante muchos años.

Un consumo medio diario de más de 50-60 g de alcohol durante las dos semanas anteriores aumenta el porcentaje de este marcador³. Dado que su semivida de eliminación es de quince días, los valores elevados se normalizan tras dos semanas de abstinencia, con independencia de consumos previos, volviendo a elevarse ante consumos que cumplan la condición para identificación de CDT: más de 50 g/día de etanol durante al menos una semana. Una reducción del 30 % en la CDT es consistente con una reducción sustancial en la ingesta de alcohol.

En muchos aspectos, la CDT tiene características similares a la HbA1c y otros marcadores séricos que cambian según la dieta y/o la intervención terapéutica en la diabetes *mellitus*. El aumento de CDT sirve como una indicación de que la persona ha vuelto a beber en exceso, proporcionando una herramienta de seguimiento eficiente y específica para los profesionales de la salud.

A pesar del tiempo transcurrido y de la disponibilidad y accesibilidad a la prueba y de manera incomprensible, CDT todavía es una prueba desconocida para una mayoría de los profesionales sanitarios, incluidos aquellos que trabajan en el entorno de los problemas y trastornos relacionados al alcohol. Es cierto que tiene un coste más elevado que otros parámetros analíticos de rutina, como pueden ser las transaminasas hepáticas, pero en la actualidad su determinación sérica estándar tiene un coste asumible, teniendo en cuenta que dicho coste es variable según la técnica utilizada y el número de determinaciones solicitadas. De forma aislada el coste promedio en España es similar al de las pruebas de anticuerpos o serológicas, dependiendo de los factores antes citados. Además, se debe de tener en cuenta que, en la mayor parte de los casos, como puede ser en la monitorización de la abstinencia, la prueba CDT no precisa de la conjunción de otros marcadores que, aunque económicos, incrementan el coste analítico total, como sucede con el perfil de marcadores biológicos de alcohol basado en al menos los cuatro parámetros tradicionales (VCM + AST + ALT + GGT). Otro aspecto de eficiencia a tener en cuenta es que la técnica de la prueba CDT es compatible con los auto analizadores utilizados en los laboratorios de análisis clínicos.

La necesidad de implementar el uso de la determinación sistemática de CDT en todas las áreas donde se sospeche consumo crónico de alcohol, ya sean clínicas o periciales, es evidente. Y para ello es necesario formar a los profesionales de estas áreas en el uso de CDT y de otros marcadores biológicos en los problemas relacionados con el alcohol. Identificar lo suficientemente pronto a los bebedores de riesgo por consumo excesivo crónico es una medida de gran eficiencia en cualquier sistema de salud.

En toda historia clínica habría que cuantificar el consumo de alcohol diario o semanal y, si dicho consumo cumple criterios de considerarse de riesgo, pasar un cuestionario AUDT-C. Estas medidas son sencillas, no suponen apenas tiempo añadido y sirven para identificar clínicamente a un bebedor de riesgo. Una vez confirmado en la anamnesis el consumo de riesgo, se debería solicitar en la analítica CDT, junto al resto de parámetros de rutina, en especial de GGT. Un valor positivo de CDT es indicativo de consumo excesivo y regular de alcohol (figura 3).

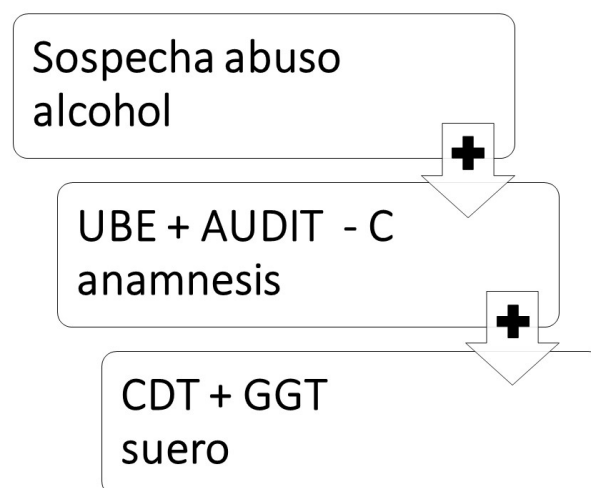


Figura 3. Protocolo propuesto de diagnóstico del bebedor de riesgo

Las ventajas de la prueba derivan de su elevada especificidad y de la escasa interacción con la administración de fármacos o por la presencia de patología hepática. Además, constituye un instrumento eficaz para la evaluación de la abstinencia. Los problemas de la prueba están muy relacionados con las variaciones de la sensibilidad, que parecen depender de los niveles de consumo etílico y del envejecimiento. Por todo ello CDT es una prueba de importante proyección en el ámbito donde sean atendidos individuos con problemas por consumo de alcohol.

Ahora bien, el análisis de CDT está diseñado principalmente para evaluar los hábitos de consumo de alcohol recientes o en curso. La prueba no se puede utilizar para estimar cantidades razonables de consumo de alcohol. Además, el análisis no indica el nivel de alcohol en la sangre en el momento de la ingesta.

En el ámbito de las Fuerzas Armadas, el control de las bebidas alcohólicas interesa y es motivo de gran preocupación y desde hace años se han arbitrado medidas de prevención y control. El PGPDFAS se encarga de establecer normas para controlar los consumos de alcohol mediante el diagnóstico clínico y el analítico mediante etímetro: «El límite de alcoholemia permitido durante el servicio es 0,0».

El Ministerio de Defensa promueve el concepto *tolerancia cero* en el consumo de alcohol y otras drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas o asimilados. La aplicación de este concepto es de la mayor trascendencia y se sigue a lo largo de toda la carrera profesional del personal militar: desde la selección para el ingreso en los diferentes cuerpos y especialidades y la formación en los centros docentes militares, hasta el servicio activo en destinos de centros, unidades y organismos en territorio nacional y en zona de operaciones.

El abuso de alcohol es objeto del cuadro médico de exclusiones exigible para el ingreso en los centros docentes militares de formación (Orden PCI/6/2019), considerando como motivos generales de exclusión las intoxicaciones crónicas que determinen trastornos anatómicos o funcionales incompatibles con la profesión militar, así como la utilización de cualquier tipo de medicación o droga que pueda disminuir la capacidad de reacción del examinado o que funcionalmente incapaciten para la profesión militar.

Igual sucede con el cuadro de condiciones psicofísicas de aplicación en las FAS (RD 944/2001), donde figuran los trastornos mentales y de la conducta debidos al consumo y dependencia de drogas, incluido el alcohol, como causa para imponer determinadas restricciones que deban tenerse en cuenta al asignar destino, en especial si se requirieran prestaciones elevadas o si implican manejo de armas o sistemas de armas o mando y empleo de unidades de la fuerza.

Que importa el control analítico de consumo reciente de alcohol es también evidente en el ámbito legal militar, incluso a tenor de la Ley Orgánica 8/2014 de Régimen Disciplinario de las Fuerzas Armadas (LORDFAS), que contempla como falta leve el consumo de bebidas alcohólicas durante el desempeño de sus funciones o en otras ocasiones en que lo prohíban la normas militares; como falta grave el consumo de bebidas alcohólicas durante un servicio de armas o portándolas, o durante ejercicios u operaciones; y como falta muy grave la embriaguez durante el desempeño del servicio o de forma reiterada fuera de él.

Queda claro por tanto, que la preocupación es máxima en prevención y en el control del consumo agudo o reciente y aquí la utilidad de CDT como medio de cribado es limitada y no aconsejable debido a que: 1) se requiere un análisis de sangre y un laboratorio de análisis clínicos con los equipos necesarios; 2) sus resultados no son inmediatos y su finalidad es informar de un consumo crónico, pero no agudo o inmediato, y 3) el proceso reviste un coste por el momento no asumible para cribado, pero sí para investigación epidemiológica y sobre todo para casos individualizados objeto de estudio en el entorno de la medicina pericial y en salud laboral.

CDT es una herramienta eficiente para comprobar el consumo crónico de alcohol, pero no sirve como medida de consumo reciente de alcohol. Es pues una herramienta que complementa a la tradicional del control de consumo reciente por el etilómetro. Se comprende así que será en medicina asistencial, preventiva y pericial donde esta prueba alcanza su máxima eficiencia. En este sentido, en las Fuerzas Armadas se debiera de incorporar el análisis rutinario de CDT específica en los laboratorios de análisis clínicos hospitalarios con fines asistenciales, dotándolos de la posibilidad de realizar la prueba de CDT_{IFCC} estandarizada, analizada en equipos calibrados y métodos analíticos validados y verificados internacionalmente, salvo que se optara porque la prueba CDT_{IFCC} se realizara en un laboratorio de referencia extrahospitalario. De esa forma, los dictámenes periciales de casos relacionados con posibles consumos crónicos de alcohol, estudiados y valorados en las juntas médico periciales de la FAS, se verían legalmente reforzadas por las determinaciones realizadas a través de pruebas CDT_{IFCC}.

CONCLUSIONES

Por su ya larga experiencia y accesibilidad, CDT resulta crucial como biomarcador del consumo crónico y excesivo de alcohol en medicina asistencial (primaria y especializada), medicina preventiva y medicina pericial. Por todo ello, resulta necesario implementar el análisis de CDT sérica en aquellas especialidades médicas donde se requiera prevenir, conocer objetivamente y controlar el consumo de alcohol.

En el ámbito de las Fuerzas Armadas y de las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, las pruebas CDT pueden aportar una información muy valiosa para los médicos asistenciales o periciales y se debieran utilizar siempre que se requiera detectar, diagnosticar y controlar el consumo crónico y excesivo de alcohol, complementándose así con el control tradicional del consumo reciente de alcohol mediante etilómetro.

Existe una enorme necesidad de formación sobre las pruebas CDT en todas las áreas vinculadas al alcoholismo, ya sean asistenciales o periciales. La necesaria adopción de las pruebas CDT, puede ser impulsada aplicando los medios y métodos para crear conciencia y formar a los profesionales que realmente necesitan conocer esta prueba.

Por último, es importante enfatizar que los resultados de las pruebas de biomarcadores de alcohol nunca deben interpretarse de forma aislada, sino siempre en el contexto de los hallazgos clínicos de la historia clínica y el estado de salud mental y física del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griswold MG, Fullman N, Gakidou E and The GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35.
2. Organización Mundial de la Salud, fuentes de datos del Observatorio mundial de la salud. Consumo de alcohol total per cápita (litros de alcohol puro, estimaciones previstas, mayores de 15 años), <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.ALC.PCAP.LI>.
3. Robledo de Dios T. Alcohol: tercer factor de riesgo en países desarrollados. *Aten Primaria* 2006;38(6):313–5.
4. Ministerio de Sanidad. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida. Ministerio de Sanidad. Centro de Publicaciones. Madrid, 2020. NIPO: 133-20-060-6.
5. Alcohol Use Facts & Resources. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Accessed August 1, 2023. <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/alcohol-use-facts-resources-fact-sheet.pdf>.
6. Botella M, Giménez JA, Cortés MT. AUDIT, AUDIT-C Y AR2I para evaluar el binge drinking en universitarios españoles. *Health and Addictions* 2020;20:147–157.
7. ASMI Study Group. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *European Journal of Internal Medicine* 2010;21:458–464.
8. GOV.UK. Office for Health Improvement and Disparities 2030: Alcohol use screening tests - GOV.UK (www.gov.uk).
9. Dinis-Oliveira RJ. Oxidative and Non-Oxidative Metabolomics of Ethanol. *Curr Drug Metab*. 2016;17:327–35.
10. Jones AW. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Sci* 2019;e1340.
11. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung, Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sc* 2021;22: 5717.
12. Yan C, Hu W, Tu J, Li J, Liang Q, Han S. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *Journal of Translational Medicine* 2023;21:300.
13. Helander A, Pèter O and Zheng Y. Screening and Identification: Monitoring of the Alcohol Biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an Outpatient Treatment Setting. *Alcohol and Alcoholism* 2012;47:552–557.
14. Topic A, Djukic M. Diagnostic Characteristics and Application of Alcohol Biomarkers. *Clin. Lab* 2013;59:233–245.
15. Torrente MP, Freeman WM, Vrana KE. Protein biomarkers of alcohol abuse. *Expert Rev Proteomics* 2012;9:425–436.

16. Stibler H, Borg S, Allgulander C. Clinical significance of abnormal heterogeneity in relation to alcohol consumption. *Acta Med Scand* 1979;206:275-281.
17. Stibler H, Borg S. Carbohydrate composition of serum transferrin in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:61-64.
18. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991;37:2029-37.
19. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Utility of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of relapse in alcoholic patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 1995;19:611-616.
20. Viitala K, Lähdesmäki K, Niemelä O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTest method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998;44:1209-15.
21. Musile G, De Palo EF, Savchuk SA, Shestakova K, Bortolotti F, Tagliaro F. A novel low-cost approach for the semi-quantitative analysis of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) based on fluorescence resonance energy transfer (FRET). *Clin Chim Acta* 2019;495:556-61.
22. Fagan KJ, Irvine KM, McWhinney BC, et al. Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC Gastroenterology* 2014;14:97.
23. Fleming M, Anton R, Spies C. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1347-55.
24. Deenmamode J. Carbohydrate-deficient transferrin testing: a truly traceable and specific biomarker for chronic alcohol misuse. *Clin Lab Int* 2021 (ISSN 1373-1580); 29 March: 18-19.
25. Helander A, Wielders J, Anton R, et al., Standardization and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta* 2016;459:19-24.
26. Schellenberg F, Wielders J, Anton R, et al (The IFCC Working Group on Standardization of Carbohydrate-Deficient Transferrin). IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta* 2017;465:91-100.
27. Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M: Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:309-15.
28. Stewart SH, Reuben A, Anton RF. Relationship of Abnormal Chromatographic Pattern for Carbohydrate-Deficient Transferrin with Severe Liver Disease. *Alcohol and Alcoholism* 2017;52:24-28.
29. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47:13-27.
30. Martínez Ruiz M, Llobell, Peralba JI, Toral JR. Evaluación de la eficacia de naltrexona en la dependencia alcohólica mediante determinación sérica de transferrina deficiente en carbohidratos. *An Med Intern (Madrid)* 1995;12:589-592.
31. Martínez Ruiz M. Control mediante determinación de niveles séricos de CDT de la eficacia de Nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con Enfermedad Hepática Grasa Asociada a Disfunción Metabólica. *Jornada IEA, Jornada sobre Avances recientes en la Investigación de las Adicciones. Instituto de Estudios de la Adicciones (IEA). Universidad CEU San Pablo, Madrid, 7 de febrero del 2024.*
32. Behrens UJ, Worner TM, Lieber CS. Changes in carbohydrate-deficient transferrin levels after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:539-44.
33. Heinemann A, Sterneck M, Kuhlencordt R, Rogiers X, Schulz KH, Queen B, Wischhusen F, Püschel K. Carbohydrate-deficient transferrin: diagnostic efficiency among patients with end-stage liver disease before and after liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1806-12.
34. Barrio P, Gual A, Lligoña A, Teixidor L, Weinmann W, Yegles M, Wurst FM. Phosphatidylethanol for Monitoring Alcohol Use in Liver Transplant Candidates: An Observational Study. *J Clin Med* 2020;9:3060.
35. Wolff K, Gross S, Marshall E. J, et al. Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) as a Biomarker to Assess Drinking in High-Risk Drink Drivers. *Adv Clin Toxicol* 2019, 4(3): 1-11.
36. Porpiglia NM, Bortolotti F, Micciolo R, et al. CDT vs. GGT for the certification of the fitness to hold the driving license. A comparison based on the association of incremented values with the occurrence of alcohol-related road traffic accidents. *Drug and Alcohol Dependence* 2021;228:109088.
37. Porpiglia NM, Tagliaro F, Micciolo R, Canal L, Musile G, Bortolotti F. New evidence of high association between carbohydrate deficient transferrin (CDT) and alcohol-related road traffic accidents. A retrospective study on 929 injured drivers. *Forensic Sci Int* 2022;340:111438.
38. European Union Aviation Safety Agency, Ries Simons. Report on the analysis of the suitability of screening and confirmation tests for misuse of alcohol and drugs. EASA 2022; C07 Mental Health for Aviation Safety (ME-SAFE)-D-3.1;1-83.