

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular

TIOCIANATO SÉRICO: UN MARCADOR BIOQUÍMICO PARA DISCRIMINAR FUMADORES DE NO FUMADORES

Lic. María Eugenia Triana Mantilla¹ y Téc. Heriberto Fé Mendieta²

RESUMEN

Se estudiaron 73 personas supuestamente sanas, de ambos sexos y con una edad promedio de 28,55 años con el objetivo de validar la técnica de cuantificación de tiocianato (SCN) en suero. Se obtuvo que los fumadores tenían concentraciones de SCN ($110,86 \pm 6,34 \mu\text{mol/L}$) significativamente mayores ($p < 0,001$) que los no fumadores ($23,38 \pm 2,2 \mu\text{mol/L}$). Fueron observadas correlaciones lineales directas entre los niveles de SCN , con el número de cigarrillos y con los gramos de picadura ($r = 0,698$, $p < 0,05$). Se escogió el valor de concentración de $50 \mu\text{mol/L}$ para distinguir fumadores de no fumadores, con 97,9 % de sensibilidad, 96,0 % de especificidad, 2,1 y 4,0 % de falsos positivos y negativos, respectivamente. Se concluyó que el método es útil para discriminar a los fumadores de los no fumadores, y puede ser de gran valor en las consultas de prevención y de intervención.

Descriptores DeCS: TIOCIANATOS/sangre; MARCADORES BIOLÓGICOS; TABAQUISMO.

El consumo de cigarrillos es el factor de riesgo modificable más importante de los que se conoce en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV). Constituye un factor de riesgo independiente, estando plenamente demostrada su relación con la enfermedad coronaria, la vascular periférica, la cerebrovascular, el aneurisma aórtico y el desarrollo de la aterosclerosis.¹⁻³

La asociación entre el tabaquismo y la ECV es atribuible a los componentes

tóxicos que se producen durante el proceso de combustión del cigarro, lo que trae como resultado la formación de gases (monóxido y dióxido de carbono, amonio, cianuro de hidrógeno, etc.) y partículas sólidas en el humo (nicotina, alquitrán, agua, etc.).

Los estudios realizados para esclarecer el mecanismo por el cual el hábito de fumar contribuye al desarrollo de la arteroesclerosis han utilizado funda-

¹ Licenciada en Bioquímica. Investigador Titular.

² Técnico en Química Analítica.

mentalmente la nicotina y el monóxido de carbono.^{4,5}

¿Cómo distinguir fumadores de no fumadores?

La solución del problema es poder cuantificar algunos parámetros que se alteren o que aparezcan en el suero de aquellas personas fumadoras.^{6,7}

Entre los marcadores bioquímicos más importantes se encuentran: la nicotina, la cotinina, la carboxihemoglobina y el tiocianato (SCN). Los más utilizados son los 2 últimos.

La importancia de poder contar con un método objetivo para decir si una persona fuma o no, estriba en el hecho de que los resultados de las investigaciones que se realicen con este factor de riesgo van a ser más confiable, por cuanto los estudios epidemiológicos, clínicos, y psicológicos, por señalar algunos, se basan sólo en cuestionarios, los cuales van a estar supeditados a la sinceridad con que los pacientes los respondan.

Los objetivos de este trabajo fueron validar un método para la cuantificación del SCN sérico y conocer el valor de concentración que discrimine fumadores de no fumadores.

MÉTODOS

Se estudiaron muestras sanguíneas de 73 personas supuestamente sanas, provenientes del Banco de Sangre del Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Salvador Allende" y de trabajadores del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculare (INACV), de los 2 sexos y una edad promedio de 28,55 años (rango:17-58 años). A todas las personas se les realizó un interrogatorio sobre la práctica del hábito de fumar para conocer si fumaban o no, en caso afirmativo definir cuántos cigarrillos

fumaban diariamente. En dependencia del resultado obtenido, la muestra fue dividida en 2 grupos:

Fumadores: los que fumaban 1 o más cigarrillos por día,

No fumadores: los que nunca han fumado, o habían dejado de hacerlo 1 mes antes del interrogatorio.

Además de conocer el número de cigarrillos fumados se quiso expresar la variable, como gramos de picadura, teniendo en cuenta que un cigarrillo pesa 0,8 gramos.

A todas las muestras séricas se le cuantificaron las concentraciones de SCN por una combinación de los métodos de Bowler⁸ y de Pettigrew y Fell.⁹ El procedimiento seguido consistió en tomar 1 mL de suero, añadir 0,5 mL de perclorato de sodio 0,1 mmol/L y 0,5 mL de ácido tricloroacético al 20 % (peso/volumen); centrifugar 10 min la mezcla a 1 500 rpm; tomar 1 mL de sobrenadante, agregar 0,5 mL de nitrato férrico nonecahidratado al 20 % (peso/volumen); leer la absorbancia a una longitud de onda λ de 455 nm. Se realizó la prueba de repetibilidad (N=10) a una mezcla de sueros de donantes voluntarios del Banco de Sangre para conocer la precisión del método ensayado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la media (X) como medida del valor central, la desviación estándar (DE) y el error típico de la media (ETM) como medidas de dispersión. Se puso a prueba la hipótesis de qué si el parámetro estudiado tenía o no una distribución normal. Se calculó el coeficiente de variación (CV) en el caso de la prueba de repetibilidad. Se utilizó la prueba de la

t de Student para muestras no pareadas para comparar los grupos entre sí. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el porcentaje de falsos positivos y negativos, así como el porcentaje de casos bien clasificados, una vez escogido el valor discriminante entre ambas poblaciones.

RESULTADOS

El CV obtenido en la prueba de repetibilidad fue de 2,26 % lo que indica que el método utilizado fue preciso, ya que es inferior al 5,0 %.

En la tabla 1 se puede observar cómo los fumadores con respecto a los no fumadores tenían concentraciones de $\bar{\text{SCN}}$ significativamente mayores ($p < 0,001$). En la tabla 2 se recogen los valores para los coeficientes de correlación de Pearson (r), se aprecia que existen correlaciones lineales directas al relacionar las concentraciones de $\bar{\text{SCN}}$ con el número de cigarrillos y con los gramos de picadura ($r = 0,698$, $p < 0,05$).

La figura representa las distribuciones de frecuencias de los niveles de $\bar{\text{SCN}}$ en los no fumadores y en los fumadores. Se puede observar cómo el parámetro tiene una distribución normal en cada una de las poblaciones. El valor de concentración de $\bar{\text{SCN}}$ para discriminar fumadores de no fumadores fue el punto de intersección de las 2 campanas Gaussianas, el cual correspondió a 50 $\mu\text{mol/L}$.

Los resultados de la validación de este valor se recogen en la tabla 3, se puede apreciar que se encontró 97,9 %

de sensibilidad, 96,0 % de especificidad, 4,0 % de falsos negativos, 2,1 % de falsos positivos, 97,3 % casos bien clasificados, con un valor para el índice Kappa de 0,939 y un nivel de significación igual a cero.

TABLA 1. Concentraciones de $\bar{\text{SCN}}$ sérico en los grupos estudiados

Grupos	N	Edad (años)	$\bar{\text{SCN}}$ ($\mu\text{mol/L}$)
Fumadores	68	29,4 \pm 1,1	110,86 \pm 6,34*
No fumadores	32	26,75 \pm 1,42	23,38 \pm 2,2

Valores expresados en $\bar{X} \pm \text{ETM}$.

Prueba de la t de Student para muestras no pareadas.

* $p < 0,001$.

TABLA 2. Valores obtenidos de los coeficientes de correlación de Pearson

	$\bar{\text{SCN}}$	No. de cigarrillos	Gramos de picadura
$\bar{\text{SCN}}$	1,000		
No. de cigarrillos	0,698*	1,000	
Gramos de picadura	0,698*	1,000	1,000

* $p < 0,05$.

TABLA 3. Validación del valor de concentración de $\bar{\text{SCN}}$ que distingue fumadores de no fumadores

Grupo	No fumador	Fumador	N
$\bar{\text{SCN}}$	N	N	N
$\leq 50 \mu\text{mol/L}$	24	1	25
$> 50 \mu\text{mol/L}$	1	47	48
N	25	48	73

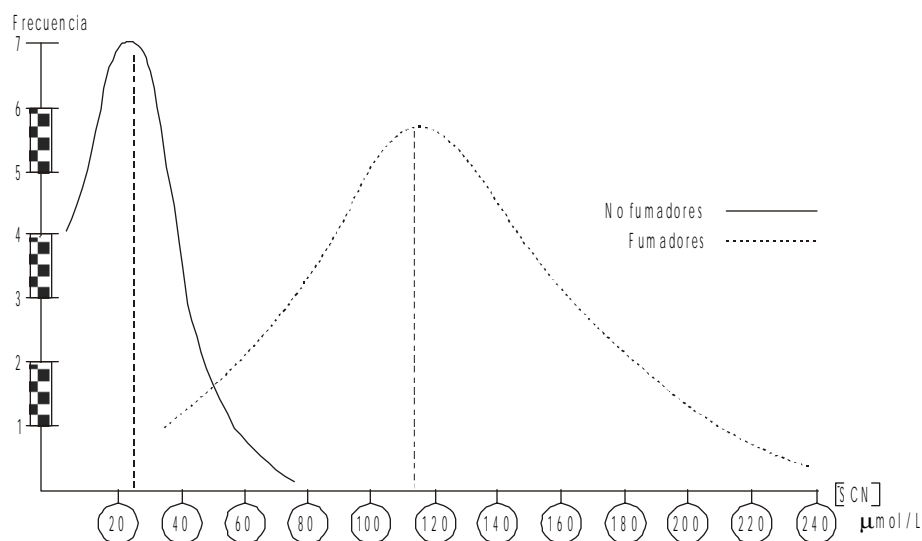


Fig. Distribuciones de frecuencias de las concentraciones de SCN en los fumadores y los no fumadores, se observa como el parámetro tiene una distribución normal en ambos grupos. El valor discriminante ($50 \mu\text{mol/L}$) fue el punto donde se cortan las 2 campanas Gaussianas.

DISCUSIÓN

La asociación entre el hábito de fumar con la muerte por ECV es un hecho que se ha demostrado clínicamente. Es muy común encontrar en un mismo paciente la presencia de este factor de riesgo concomitante con otros, por ejemplo, la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipidemias, lo que potencializa su efecto aterosclerótico.^{10,11}

Los marcadores bioquímicos más empleados son la cuantificación de las concentraciones de carboxihemoglobina y de SCN , por la sencillez y rapidez de sus determinaciones. La carboxihemoglobina tiene una vida media en sangre de aproximadamente 4 h, por lo que su concentración se hace supranormal después de dejar de fumar.¹² Por el contrario, la vida media del SCN en sangre es de 14 d, lo que permite

tener mayor información una vez suspendido el hábito.^{9,13} Esta diferencia entre ambos marcadores hace que se prefiera la cuantificación de SCN en las investigaciones que se llevan a cabo para conocer la influencia del hábito de fumar sobre determinados procesos biológicos.

El incremento significativo en las concentraciones de SCN en la población fumadora al compararlo con la no fumadora, hace que este parámetro identifique bien las 2 poblaciones, lo que se confirma al observar las distribuciones de frecuencia de los valores de SCN (fig.).

La selección de $50 \mu\text{mol/L}$ como valor de concentración que discrimine fumadores de no fumadores fue adecuada, ya que al hacer su validación se observa que tuvo un alto porcentaje de sensibilidad, de especificidad, de casos bien clasificados y bajo porcentaje de falsos positivos y negativos.

Se considera que el poder contar con un marcador bioquímico de tabaquismo es de gran utilidad para las consultas de prevención a cualquier nivel de atención de salud y también

para las consultas de intervención, donde el médico contribuye activamente a que un paciente deje de fumar y así disminuir el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular.

SUMMARY

73 apparently sound individuals of both sexes with an average age of 28.55 years old were studied aimed at validating the technique of quantitation of thiocyanate (SCN^-) in serum. It was observed that smokers had concentrations of SCN^- ($110.86 \pm 6.34 \mu\text{mol/L}$) significantly higher ($p < 0.001$) than nonsmokers ($23.38 \pm 2.2 \mu\text{mol/L}$). Lineal direct correlations were found between the levels of SCN^- and the number of cigarettes and the grams of out tobacco ($r = 0.698$, $p < 0.05$). The concentration value of $50 \mu\text{mol/L}$ was chosen to distinguish smokers from nonsmokers, with 97.9 % of sensitivity, 96.0 % of specificity, and 2.1 % and 4.0 % of false positives and negatives, respectively. It was concluded that the method is useful to discriminate smokers from nonsmokers and that it may be very useful at the departments of prevention and intervention.

Subject headings: THIOCYANATES/blood; BIOLOGICAL MARKERS; SMOKING.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman GO, Dales LG, Ory HK. Mortality in middle aged smokers and nonsmokers. *N Engl J Med* 1979;300:213-20.
2. Witteman JCM, Grobbee DE, Valkenburg HA, Hemert AM van, Stijnen T, Hofman A. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. *Circulation* 1993;88:2156-62.
3. Assman G. Risk factors and atherosclerosis. En: Schattauer FK, ed. *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*. Stuttgart: Verlag GmbH, 1982:1-13.
4. Stewart RD. The effect of carbon monoxide on humans. *J Occup Med* 1976;18:304-18.
5. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 1994;6(2):62-102.
6. Maliszewski TP, Bass DE. True and apparent thiocyanate in body fluids of smokers and nonsmokers. *J Appl Physiol* 1955;8:289-93.
7. Astrup P. Some physiological and pathological effect of moderate carbon monoxide exposure. *Brit Med J* 1972;4:447-52.
8. Bowler RG. The determination of thiocyanate in blood serum. *Biochem J* 1955;38:385-90.
9. Pettigrew AR, Fell GS. Simplified colorimetric determination of thiocyanate in biological fluids and its application to the investigation of toxic amblyopia. *Clin Chem* 1972;18:996-9.
10. Rouvier J, Scazzioia A. Factores y marcadores de riesgo de trombosis. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1994;7:192-209.
11. Bland AD, Mc Collum C. Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost* 1993;70:707-11.
12. Ringold A. Estimating recent carbon monoxide exposures. *Arch Environ Health* 1962;5:308-12.
13. Butts WC, Kuehneman M, Widdowson GM. Automated method for determining serum thiocyanate, to distinguish smokers from nonsmokers. *Clin Chem* 1974;20(10):1344-8.

Recibido: 11 de febrero de 1997. Aprobado: 30 de diciembre de 1998.

Lic. *María Eugenia Triana Mantilla*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro No. 1551, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.