OSTEOPATÍA DEL PACIENTE ALCOHÓLICO

AUTORA: M. ELENA GARCÍA-VALDECASAS CAMPELO
DIRECTORES: PROF. DR. EMILIO GONZÁLEZ REIMERS
Y PROF. DR. FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ
FECHA DE LECTURA: 13 DE MAYO DE 2005.
CALIFICACIÓN: SOBRESALIENTE *CUM LAUDE*

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.
TENERIFE

La osteopatía del paciente alcohólico fue descrita ya en 1965 por Saville[1]. En las décadas siguientes ha sido caracterizada fundamentalmente como una osteoporosis. Es más intensa y grave en los pacientes con cirrosis hepática[2].

En cada momento de la vida la masa ósea viene determinada por el pico de masa ósea y la intensidad relativa de síntesis y destrucción ósea, y este proceso de remodelado está sujeto al control de diversas hormonas (vitamina D, IGF-1, hormonas sexuales, parathormona [PTH], cortisol, etc.), estado nutricional, masa y actividad muscular entre otras. En el paciente alcohólico crónico existe alteración de estos factores, tanto por la malabsorción intestinal o el deterioro de la síntesis hepática como por la desnutrición y la miopatía crónica que acompaña a estos pacientes.

En los últimos años se ha visto que la actividad del osteoclasto está regulada por el sistema osteoprotegerina/RANKL (OPG/RANKL), que actuaría como una vía final común sobre la que ejercen su acción las hormonas comentadas (PTH, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa], citocinas, estrógenos, vitamina D, glucocorticoides y fuerza mecánica entre otros). La osteoprotegerina fue descrita en los años 1997 y 1998 por dos grupos de investigación independiente, el de Simonet[3] y el de Yasuda[4]; también se conoce como factor inhibidor de la osteoclastogénesis. Se produce en los osteoblastos y sus células precursoras aunque su ARNm se encuentra en multitud de tejidos. El RANK (receptor activador del factor nuclear KB) se produce en los osteoclastos, y sus precursores y su activación está mediada por la unión con su ligando, el RANKL. Este ligando se produce en los osteoblastos y células precursoras pero su ARNm está presente también en el tejido linfoide y en la médula ósea. Al unirse al RANK produce la maduración de estas células, activación del citoesqueleto con la consiguiente reorganización del mismo y por ende de la superficie de reabsorción ósea y aumenta la supervivencia de estas células. La OPG en este sistema actúa como un "receptor trampa" uniéndose al RANKL y evitando la activación del osteoclasto y por ello inhibiendo la reabsorción ósea.

OBJETIVOS

Analizar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en alcohólicos, cirróticos y no cirróticos, y la relación entre la pérdida de masa ósea y la alteración del metabolismo calco-fosfórico con la función hepática, intensidad de alcoholismo y estado nutricional, así como estudiar el papel del sistema OPG/RANKL, las citocinas que gobiernan este sistema, en la osteopatía y metabolismo calcio-fosfórico del paciente etílico, y su relación con la función hepática, intensidad de alcoholismo y estado nutricional.

MÉTODOS

Estudiamos a 81 varones alcohólicos ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias por complicaciones orgánicas del alcoholismo, síndrome de abstinencia alcohólica o descompensación de su cirrosis hepática. Todos eran bebedores de más de 80g/OH/día durante al menos los últimos 5 años. El grupo control constaba de 42 individuos sin antecedentes de hepatopatía u osteopatía y eran consumidores de menos de 10g/OH/día. *Datos recogidos*: edad, tiempo de consumo y cantidad, tabaquismo, profesión, vida social y alimentación. *Datos de la exploración física*: índice de masa corporal (IMC), valoración nutricional subjetiva (VNS), medición de la circunferencia del brazo, pliegue tricipital y dinamometría. *Datos de laboratorio*: analítica ordinaria y orina de 24 horas. PTH, vitamina D, estradiol, testosterona libre, cortisol basal, T 4 libre, TNF-alfa, interleucina 6 (IL-6), IL-8, osteoprotegerina, RANKL, osteocalcina y telopéptido C-terminal. Se realizó absorciometría por rayos X de doble energía para estudio lumbar y de cabeza de fémur, densidad y contenido mineral óseo así como masa magra y grasa. Se definió como osteoporóticos aquellos pacientes que presentaban un *T-score* inferior a 2,5. Hemos aplicado este criterio en el triángulo de Ward y ante la presencia o no de osteoporosis en cualquier localización ante un *T-score* inferior a 2,5.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes era de 48,5 años, llevaban consumiendo una cantidad media de 195g/OH/día durante 30,5 años. El 30% eran cirróticos y fumaban el 58%. En el estudio de las alteraciones óseas comprobamos que la densidad mineral ósea (DMO) era menor en los pacientes que en los controles y este hecho era más marcado en los pacientes cirróticos. Encontramos osteoporosis en cualquier localización en un 40,26% de los pacientes (56% de los cirróticos y 32,7% de los alcohólicos no cirróticos) y un 33,8% de osteoporosis en el triángulo de Ward (56% de los cirróticos y 23% de los alcohólicos no cirróticos). Esta pérdida de masa ósea guarda relación con el deterioro de la función hepática, tanto por los datos bioquímicos como clínicos. El estado nutricional presentaba diferencias estadísticamente significativas entre la osteoporosis y la VNS y la prealbúmina. Así mismo también en-

Fecha de lectura: 13 de mayo del 2005.
Calificación: sobresaliente cum laudem.

contramos correlaciones directas entre la DMO y el IMC, masa magra, dinamometría, prealbúmina y pliegue tricipital e inversa con la VNS. Es de destacar, por tanto, el hallazgo de una relación estrecha entre dinamometría y masa magra con DMO, es decir, una relación entre masa ósea con masa y función muscular. Por los hallazgos encontrados, nuestro estudio sugiere que la pérdida de fuerza muscular y la disminución de la masa magra pueden desempeñar un papel en la génesis de la osteoporosis del alcohólico. También es importante resaltar la relación encontrada con variables nutricionales como IMC, VNS y pliegue tricipital. El análisis multivariante demuestra que la masa ósea guarda relación principalmente con factores nutricionales. La VNS, masa magra, perímetro braquial y dinamometría presentan una relación independiente con la DMO, por delante de la edad. Cuando los clasificamos como osteoporóticos o no son las variables relacionadas con la función hepática, por delante de la edad, las que se asocian de forma independiente con la presencia de osteoporosis.

En el estudio de los marcadores de recambio óseo observamos que la tasa de síntesis de nuestros pacientes está globalmente disminuida, mientras que la tasa de reabsorción está aumentada y este hecho es más acusado en los pacientes cirróticos. El eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo mostró diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos y no cirróticos en lo que respecta a la testosterona libre y al IGF-1 y entre pacientes y controles con estas hormonas y con la vitamina D. También hallamos relación directa entre el IGF-1 y la vitamina D con la DMO, por lo que estos resultados corroboran que en la osteopatía de nuestros pacientes existe disminución de la síntesis ósea que guarda relación con el deterioro de la función hepática.

En el estudio del sistema OPG/RANKL observamos diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos y no cirróticos y también con los controles en lo que respecta a la OPG. Sus valores estaban elevados en los pacientes y más en los cirróticos, a pesar del descenso del DMO comentado. Esta elevación paradójica puede deberse a un mecanismo compensador. Otros autores han encontrado niveles aumentados de esta molécula en procesos crónicos, diferentes al alcoholismo, que cursan con pérdida de masa ósea[5]. Encontramos correlación inversa con el estado de la función hepática y directa con el tiempo de consumo; también correlación directa con la VNS e inversa con la dinamometría. Por último, hallamos relación directa con la IL-6 y con el TNF-alfa e inversa con el IGF-1. Aunque los niveles de RANKL estaban ligeramente elevados en los pacientes en comparación con los controles no encontramos diferencias significativas. Con el fin de discernir de qué dependía esta elevación de la OPG realizamos un análisis multivariante entre esta molécula y las variables de función hepática, alcoholismo y estado nutricional. Obtuvimos una relación independiente con la actividad de protombina (AP) primero y después con la bilirrubina. Cuando añadimos la edad al análisis la relación con la AP continúa con su primacía por delante de la edad. Por tanto, la OPG está elevada en pacientes alcohólicos, especialmente en los cirróticos y esta elevación se relaciona con el deterioro de la función hepática.

CONCLUSIONES

Los pacientes alcohólicos presentan un descenso de la DMO en la totalidad del esqueleto. Este descenso es superior en cirróticos y es independiente de la edad y del consumo de tabaco. La pérdida de masa ósea guarda relación con el deterioro de la función hepática. La pérdida de masa ósea guarda relación con la disminución de la masa magra, la reducción de la fuerza muscular y también con el descenso de la masa grasa. Mediante un análisis multivariante hemos encontrado que la VNS, la masa magra total, las variables antropométricas y la fuerza muscular son las que guardan relación independiente con la masa ósea, desplazando a la función hepática, el alcoholismo o las citocinas. La osteoprotegerina está elevada en el paciente alcohólico, especialmente en el cirrótico, guardando relación con el deterioro de la función hepática. Mediante un análisis multivariante es la AP y luego la edad las que guardan relación independiente con la OPG. La relación entre la OPG y la pérdida de la masa ósea es escasa. La OPG guarda relación directa con los niveles de TNF-alfa y de IL-6 –activadores de la reabsorción ósea- e inversa con los del IGF-1 –promotor de la síntesis-. Es posible que la OPG, en el alcohólico crónico, se comporte como en otras situaciones caracterizadas por pérdida de masa ósea, experimentando una elevación compensadora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. J Bone Joint Surg. 1965;47:492-9.
2. Santolaria F, González Reimers E, Pérez Manzano JL, Milena A, Gómez Rodríguez MA, González Díaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition análisis is related to malnutrition in alcoholic patients. Alcohol. 2000;22(3): 147-57.
3. Simonet WS, Lancey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell. 1997;89(2):309-19.
4. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by wich OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis *in vitro.* Endocrinology. 1998;139(3):1329-37.
5. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentration in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 1999;14(4): 518-27.