

Cirrosis alcohólica y osteodistrofia hepática: ¿cuáles son los principales factores implicados?

Alcoholic cirrhosis and hepatic osteodystrophy: which are the main factors involved?

M. Escalante*, R. Franco*, L. Cubas**, J.I. Goiría***, M.L. Zulueta****, A. Cabarcos*****, C. Duque****, F. Miguel*

*Servicio de Medicina Interna. Hospital de Basurto (Bilbao).

**Centro de Cálculo. Universidad de Deusto (Bilbao).

***Área de Salud. Excmo Ayuntamiento de Bilbao.

****Servicio de Bioquímica. Hospital de Basurto (Bilbao).

*****Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Donostia.

RESUMEN

OBJETIVOS: 1) Conocer la prevalencia de enfermedad ósea en varones cirróticos alcohólicos de 45 a 65 años de edad. 2) Comprobar la intervención de distintos factores generalmente implicados en la osteodistrofia hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS: *Sujetos de estudio:* 52 pacientes varones cirróticos alcohólicos de 45 a 65 años de edad.

Diseño y variables: estudio descriptivo transversal. Se evaluaron los siguientes factores: *enfermedad ósea:* se realizaron RX simple de columna torácica y lumbar y densitometría ósea (absortimetría de doble haz de RX-DPX plus LUNAR-DEXA), estado nutricional: evaluación antropométrica (medición de pliegues cutáneos) y densitometría corporal total, *factores habitualmente implicados en la osteodistrofia hepática:* alcoholismo activo, tabaquismo, diabetes, hipogonadismo y ejercicio físico y *severidad clínica de la cirrosis:* clasificación de Child-Turcotte.

Análisis estadístico: ordenador Mcintosh (programa Filemaker PRO).

RESULTADOS: el 58% de los pacientes presentaron pérdida de masa ósea. El 80,85% fueron Child A, el 12,76% Child B y el 6,39% Child C. La enfermedad ósea se diagnosticó en el 52,63% de los Child A, el 83,33% de los Child B y el 100% de los Child C.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: la prevalencia de osteopenia fue mayor que en otros estudios. Los factores de riesgo comúnmente implicados en la pérdida de masa ósea no fueron relevantes excepto el tabaco. La severidad clínica de la cirrosis se relacionó significativamente con la pérdida de masa ósea en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: osteodistrofia hepática, tabaquismo, gravedad de la cirrosis.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To know the prevalence of bone disease in alcoholic cirrhotic males from 45 to 65 years old. To prove the intervention of several factors usually involved in hepatic osteodystrophy.

SUBJECTS AND METHODS: *study population:* 52 alcoholic cirrhotic males from 45 to 65 years old.

Design and variables: transversal descriptive study. The following factors were evaluated: *bone disease:* thoracic and lumbar spine standard X-ray and bone densitometry (dual energy X-ray absorptometry-DPX plus LUNAR-DEXA) were performed, *nutritional state:* anthropometric evaluation (measuring skin thickness) and total body densitometry, *factors usually involved in hepatic osteodystrophy:* active alcoholism, smoking, diabetes, hypogonadism and physical exercise and *clinical severity of cirrhosis:* Child-Turcotte classification.

Statistical analysis: Mc Intosh computer (program Filemaker PRO).

RESULTS: 58% of patients had loss of bone mass. 80,85% were Child A, 12,76% Child B and 6,39% Child C. Bone disease was present in 52,63% of Child A, 83,33% of Child B and 100% of Child C.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: the prevalence of osteopenia was higher than in other studies. The usual risk factors were not relevant in losing bone mass except for smoking. The clinical severity of cirrhosis was significantly related to the loss of bone mass in these patients.

KEY WORDS: hepatic osteodystrophy, smoking, severity of cirrhosis.

LABURPENA

HELBURUAK: 1) Jakitea zein neurritan den nagusi hezur gaixotasuna zirrosia duten 45-65 urte arteko gizon alkoholikoengan. 2) Aztertzea zein diren osteodistrofia hepaticoan parte hartzen duen faktoreak.

MATERIALA ETA METODOAK: *Ikerketaren subjektuak:* Zirrosia duten 52 gizon alkoholiko, 45-65 urte artekoak.

Diseinua eta aldagaiak: zeharkako azterketa deskriptiboa. Honako faktore hauek aztertu ziren: *hezur gaixotasuna:* X izpi arruntak egin zitzaizkien bular eta gerri bizkarrezurrari eta hezur dentsitometria (DPX plus LUNAR-DEXA X izpien aurpegi bikoitzeko absortimetria), *egoera nutrizionala:* ebaluazio antropometrikoa (azal-tolesen neurketa) eta gorputz dentsitometria osoa, *osteodistrofia hepaticoan inplikatzan ohi diren faktoreak;* alkoholismo aktiboa, tabakismoa, diabetesa, hipogonadismoa eta ariketa fisikoa eta *zirrosiaren larritasun klinikoa;* Child-Turcotte-ren sailkapena.

Análisi estatistikoa: Macintosh ordenagailua (Filemaker PRO programa).

EMAITZAK: gaixoen %58k hezur-masa galdu zuten. %80,85 Child A izan ziren, %12,76 Child B eta %6,39 Child C. Hezur gaixotasuna Child A-en %52,63n diagnostikatu zen eta Child C-en %100ean.

EZTABAIDA ETA ONDORIOAK: osteopeniaren nagusitasuna beste azterlanetan baino handiagoa izan zen. Hezur masa galtzean inplikaturik egon ohi diren arrisku faktoreak ez ziren garrantzikoak izan, tabakoa izan ezik. Zirrosiaren larritasun klinikoa gaixo hauen hezur masaren galerarekin erlazionatu zen neurri handi batean.

GILTZ HITZAK: Osteodistrofia hepaticoa, tabakismoa, zirrosiaren larritasuna.

Correspondencia:

Miguel Angel Escalante Boleas
C/Gregorio Uzquiano, 24, 1dcha.
48920 Portugaleta-Bizkaia.

Introducción

La etiología de la osteopatía en los pacientes con enfermedad hepática crónica no se ha clarificado todavía.

Distintos autores han propuesto que en la aparición de la osteodistrofia hepática pueden intervenir diversidad de factores. Entre ellos destacan el estado nutricional, el alcoholismo activo, el ejercicio físico, tóxicos como el tabaco, enfermedades como la diabetes, las fracturas en la edad adulta y la gravedad clínica de la hepatopatía.

El estado nutricional se puede evaluar mediante la medición de pliegues cutáneos y la jerarquía de gravedad de la cirrosis por medio de la clasificación de Child-Turcotte.

El resto de variables se determinan gracias a la realización de la historia clínica a los pacientes a estudio.

Material y métodos

Objetivos: 1) Conocer la prevalencia de osteopenia en varones cirróticos alcohólicos de 45 a 65 años de edad. 2) Comprobar la intervención de varios factores implicados usualmente en la etiopatogenia de la osteodistrofia hepática.

Sujetos a estudio: 52 pacientes diagnosticados de cirrosis alcohólica dieron consentimiento por escrito para participar en el proyecto tras haber sido informados de los objetivos y de la estructura principal del estudio. Los criterios de selección fueron: ser varones cirróticos alcohólicos de 45 a 65 años de edad, tener valores normales de función renal, no recibir tratamiento con vitamina D, estrógenos, antiandrógenos, corticoides o calcio, no ser individuos sedentarios.

Diseño y variables: estudio descriptivo transversal llevado a cabo en 2 años (1994 y 1995). Se evaluaron los siguientes factores:

1. *Enfermedad ósea:* se realizaron radiografías simples de columna dorsal y

lumbar para probar la existencia de fracturas de compresión vertebrales y densitometría ósea para cuantificar la masa ósea en columna lumbar y cuello femoral.

Se diagnosticó enfermedad ósea si la densidad mineral ósea (DMO) estaba por encima de 1 desviación estándar (DE) pero por debajo de 3 DE, y osteoporosis (OP) si la DMO estaba por encima de 3 DE respecto de la T score (valores promedio para mujeres adultas) (1).

2. **Estado nutricional:** *evaluación antropométrica clásica: peso, altura, perímetro braquial y pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, abdominal y subescapular). Se utilizó un lipocalibre EIYOKEN TYPE. El porcentaje de grasa se calculó aplicando la fórmula de Siri: $(4,95/D-4,50) \times 100$, siendo $D=1,1620-0,0700 \times \log$ suma de pliegues cutáneos (40-49 años) y $D=1,1715-0,0779 \times \log$ suma de pliegues cutáneos (> 50 años). *Densitometría corporal total: la densitometría con doble haz de RX permitió localizar automáticamente 9 regiones anatómicas. Asimismo, un analizador corporal total cuantificó la grasa corporal tanto en porcentaje como en gramos.
3. **Factores implicados en la osteodistrofia hepática:** se realizó a cada paciente una historia clínica completa, investigando los siguientes factores: alcoholismo activo, ejercicio físico, tabaco, diabetes, fracturas en la edad adulta y medicación habitual.
4. **Severidad clínica de la cirrosis:** se utilizó la clasificación de Child-Turcotte para relacionar la gravedad clínica de la cirrosis con la aparición de pérdida de masa ósea (2) (3) (4). Según el grado de la cirrosis se concedieron 5-8 puntos a los Child A, 9-11 puntos a los Child B y 12-15 puntos a los Child C. (Figura 1)

VALORES	A	B	C
Bilirubina (mg/dl)	< 2	2 a 3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	3 a 3,5	< 3
Ascitis	No	fácil control	Resistente
Encefalopatía	No	Ligera (I-II)	Avanzada (III-IV)
Nutrición	Excelente	Buena	Mala

Fig. 1.

Análisis estadístico: la base de datos se diseñó en un ordenador Mc Intosh con el programa Filemaker PRO y las variables se explotaron con el programa Statview.

Se llevó a cabo la estadística descriptiva determinando media, mediana, desviación típica y valores máximo y mínimo.

Se aplicaron chi cuadrado, t de Student y regresión lineal simple y múltiple en los

casos en que fueran necesarias estas pruebas, siendo p significativa para un $\alpha < 0,05$.

Resultados

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis: la prevalencia de osteopenia fue del 40%, con un 18% de OP, para un total del 58% de desmineralización ósea.

El 6% de la OP se debió a fracturas vertebrales y el 12 % restante fue obtenido según los criterios densitométricos. (Figura 2)

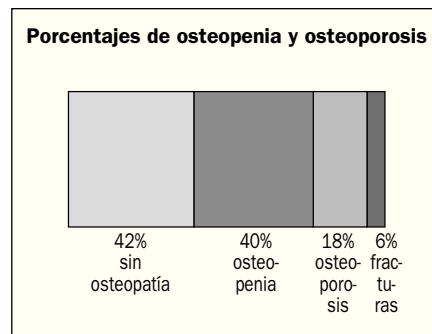


Fig. 2: Porcentajes de osteopenia y osteoporosis.

Estado nutricional y pérdida de masa ósea: porcentaje de grasa: según las medidas antropométricas clásicas la media de grasa fue del 28,92% en los pacientes sin enfermedad ósea y 27,69% en los osteopénicos. Las DE fueron 3,005 y 3,993. La p según la t de Student fue 0,26.

Según la densitometría, las medias fueron 27,87% en los no osteopénicos y 26,75% en los osteopénicos. DE=6,94 y 7,78, respectivamente y p=0,60.

Factores implicados en la osteodistrofia hepática: se aplicó chi cuadrado para todas las variables excepto el hipogonadismo:

Alcoholismo activo: 14,89% eran bebedores activos. p=0,26.

Diabetes mellitus: 21,27% tenían diabetes mellitus tipo II. p=0,07.

Tabaquismo: 48% de fumadores. p=0,008.

Ejercicio físico: 30% practicaban ejercicio físico leve-moderado (paseo o trabajo físico corporal). p=0,90.

Fracturas en la edad adulta: 28% presentaron fracturas en la edad adulta. p=0,80.

Hipogonadismo: la media de los niveles de testosterona libre en suero fue 7,04 en los sujetos no osteopénicos (valores normales: 3-11) y 7,15 en los osteopénicos. DE: 2,35 y 3,3 respectivamente. p (t Student)=0,89.

Gravedad clínica de la cirrosis alcohólica y la enfermedad ósea: 80,85% de los suje-

tos fueron Child A, 12,76% Child B y 6,39% Child C.

El 52,63% de los Child A, 83,33% de los Child B y el 100% de los Child C presentaron enfermedad ósea. La relación Child-pérdida de masa ósea fue estadísticamente significativa (p=0,04). (Figura 3)

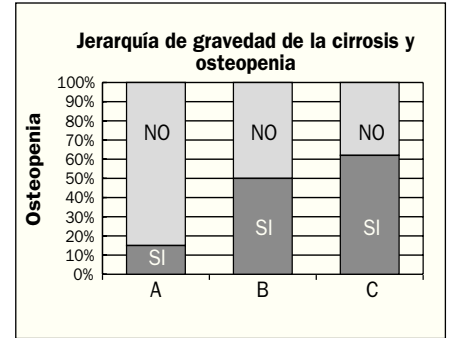


Fig. 3: Jerarquía de gravedad de la cirrosis y osteopenia.

Discusión

La prevalencia de osteopenia en la cirrosis alcohólica y otras enfermedades hepáticas es variable. Diamond et al. obtuvieron porcentajes de pérdida de masa ósea entre el 28 y el 39% en series que oscilaban entre 40 y 115 pacientes (5) (6) (7) (8), Bonkovsky et al. del 13-39% en 133 pacientes (9) y Rose 23 % en 57 pacientes.

Las series mencionadas estaban formadas por varones y mujeres con distintas hepatopatías: hemocromatosis, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis hepática, etc.

Conte y Mobarhan estudiaron la osteopenia únicamente en la cirrosis alcohólica, obviando la edad y el sexo para conseguir muestras homogéneas de varones hasta 65 años que sólo presentaran el factor de riesgo cirrosis alcohólica (11) (12).

Mobarhan estudió un número de pacientes similar al nuestro (56 pacientes), obteniendo un porcentaje de enfermedad ósea inferior al obtenido por nosotros (58%).

Algunos estudios sostienen que el peso corporal reducido (13) y el aporte insuficiente de calcio y proteínas son factores de riesgo (14) y que la obesidad protege de sufrir desmineralización ósea (15).

Los porcentajes de grasa considerados como normales en sujetos varones son 20% y 35% (límites inferior y superior respectivamente).

Si solamente se tuviesen en cuenta las mediciones antropométricas, un único paciente tuvo un porcentaje de grasa inferior al 20% y ninguno presentó un porcen-

taje superior al 35%. Sin embargo, la densitometría detectó 8 y 7 pacientes respectivamente.

La media de grasa en los sujetos con osteopenia fue inferior a la de los no osteopénicos con los 2 instrumentos de medición, lo que corrobora lo anteriormente mencionado (15). A pesar de esto, no se obtuvo con ninguno de los 2 métodos una relación significativa entre osteopenia y estado nutricional.

La osteopenia en las enfermedades hepáticas crónicas depende de múltiples factores, entre los que se incluyen el alcoholismo activo, el fallo gonadal, la inactividad física y el tabaco (10).

El alcohol actúa como tóxico directo sobre la función osteoblástica e indirecto por medio de una disfunción en el metabolismo mineral (16).

El tabaco también puede provocar un defecto en la función osteoblástica (17), por lo que se potencian los efectos de los 2 tóxicos sobre el osteoblasto (18).

La masa ósea suele ser lo suficientemente alta en los diabéticos no insulino-dependiente gracias al efecto protector de la obesidad y el riesgo de fractura es bajo (19). Por el contrario, en la diabetes insulino-dependiente disminuye la formación de hueso como consecuencia de la falta de la acción anabólica de la insulina.

El estrés mecánico estimula la formación de hueso e incrementa la DMO (20). Así, el ejercicio físico moderado (caminar, jogging, etc) puede ayudar a prevenir la OP (21).

En lo referente a la relación entre la prevalencia de fracturas y el grado de osteopenia en sujetos alcohólicos crónicos, la enfermedad ósea suele considerarse un factor de menor importancia. Esto se debe a que la mayoría de las fracturas se deben a traumatismos casuales (6).

Un descenso en la testosterona sérica se puede asociar con osteopenia en varones alcohólicos (22) aunque los valores hormonales suelen ser normales excepto en aquellos pacientes que sufren cirrosis alcohólica e hipogonadismo concomitante (23). Resumiendo, parece ser que los factores de riesgo mencionados, salvo el tabaco, no tuvieron relevancia en la enfermedad ósea de estos pacientes.

Para finalizar, se ha debatido ampliamente la relación de la gravedad clínica de la hepatopatía con la osteodistrofia hepática. Así, varios autores afirman que los pacientes con OP sufren una hepatopatía más avanzada (24) (25) y que en las etapas más avanzadas de la enfermedad existe un mayor riesgo de fracturas (26).

Sin embargo, la mayoría de los estudios consideran que la osteodistrofia hepática puede aparecer sin un grado importante de gravedad de la cirrosis (27) (28) (29) (2).

Nosotros encontramos una relación estadísticamente significativa entre la severidad de la cirrosis y la pérdida de masa ósea. Por lo tanto, parece que cuanto más severa sea la enfermedad hepática, mayor será la probabilidad de perder masa ósea. Las principales conclusiones del trabajo son:

1. La densitometría es un método más exacto de medición del porcentaje de grasa ya que no está tan sujeto a variaciones intraobservador e intramétodo.
2. El estado nutricional no influyó en la aparición de la enfermedad ósea.
3. La cirrosis alcohólica y el tabaco fueron los determinantes principales de la pérdida de masa ósea puesto que factores como el alcoholismo activo, la diabetes y el hipogonadismo no fueron significativos desde el punto de vista estadístico.
4. El ejercicio físico moderado no se reveló como un factor protector frente a la osteopenia en estos enfermos.
5. La DMO disminuida no conllevó fracturas patológicas ya que se debieron fundamentalmente a traumatismos incidentales.
6. La severidad clínica de la hepatopatía tuvo relación con la pérdida de masa ósea asociada a cirrosis alcohólica.

Referencias bibliográficas

1. Kanis JA. Osteoporosis y sus consecuencias. En Kanis JA, ed. Osteoporosis 1ªed (ed esp). Londres: Blackwell Science Ltd, 1996; 1-25.
2. Chen CC, Wang SS, Heng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11 (5): 417-21.
3. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981; 1: 673-6.
4. Child III GG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En Child III GG, ed. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1964; 50.
5. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-87.
6. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86: 282-8.
7. Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 (6): 1234-9.
8. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Mc Dowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96 (1): 213-21.
9. Bonkovsky ML, Hawkins M, Steinberg K, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12 (2): 273-80.

10. Rose JDR, Crawley EO, Evans WD, et al. Osteoporosis in chronic liver disease. *Bone* 1987; 8:53.
11. Conte D, Caraceni MP, Duriez J, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (10): 1231-4.
12. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4 (2): 266-73.
13. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-202.
14. Limouzin-Latorre MA. Importance respective des différents facteurs de risque d'ostéoporose. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88 (7-9): 42-9.
15. Peck WA, Riggs BL, Bell NH, et al. Research directions in osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84: 275-82.
16. Mattei Jp, Arniaud D, Tonolli I, Roux H. Aetiologies of male osteoporosis: identification procedures. *Clin Rheumatol* 1994; 13 (1): 447-52.
17. De Vernejoul MC, Bielakoff J, Hervé M, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop* 1983; 179: 107-15.
18. Seeman E, Melton LJ III, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977-83.
19. Odell WD, Heath H. Osteoporosis: pathophysiology, prevention, diagnosis and treatment. *Dis Mon* 1993; 39 (11): 797-867.
20. Simonen O. Osteoporosis: a big challenge to public health. *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 295-6.
21. Urrows ST, Freston MS, Pryor DL. Profiles in osteoporosis. *Am J Nurs* 1991; 91: 32-7.
22. Schapira D. Alcohol abuse and osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19 (6): 371-6.
23. Laitinen K, Valimaki MI, Lamberg Allardt C, et al. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in finnish non cirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 551-6.
24. Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *Q J Med* 1986; 229: 497-511.
25. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivanco J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 382-6.
26. Kalef Ezra JA, Merkouropoulos MH, Calla A, Hatzikonstantinou J, Karantanis AH, Tsianos EV. Amount and composition of bone mineral in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (5): 1008-13.
27. Suárez MJ, Vergara A, Rico J. Osteodistrofia hepática en nuestro medio. *Rev Clin Esp* 1985; 176 (4): 177-81.
28. Peris P, Pares A, Guañabens N, et al. Reduced spinal and bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992; 27 (6): 619-25.
29. Sosa M, Betancor P, Font De Mora A, Navarro MC. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1986; 104: 893.