

R. 17.787

T.D.
A/76

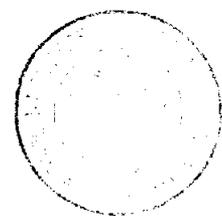
UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
C/ERENASIA S/N - 41013 SEVILLA

Grupo de Asesoramiento de Tesis Doctoral
el día 4 de febrero de 1999 del libro
con número 24 INT. 1999
Sevilla, _____



En cumplimiento de Tesis,

Oscar Aramburu Bodas

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO
FOSFO-CALCICO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA
ENFERMEDAD HEPATICA DIFUSA.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Registrado en
de la
de la Universidad desde el día
de 19
de 19



de 19

Trabajo realizado para
optar al grado de Doctor
en Medicina y Cirugía por
OSCAR ARAMBURU BODAS.





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
—
DIRECCION

RAMON PEREZ CANO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA:

AUTORIZA: a D. Oscar Aramburu Bodas, Licenciado en Medicina y
Cirugía, a presentar el trabajo titulado "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
DEL METABOLISMO FOSFO-CALCICO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA ENFERMEDAD
HEPATICA DIFUSA", para optar al título de Doctor en Medicina
y Cirugía.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla a diecinueve
de Enero de mil novecientos noventa.

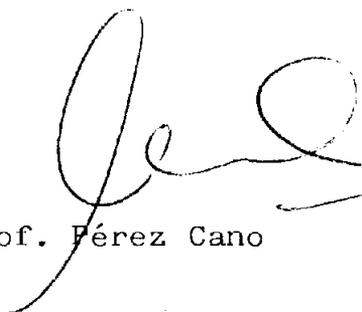
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Medicina
DIRECCION
Prof. Dr. R. Pérez Cano

Fdo.: R. Pérez Cano
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. RAMON PEREZ CANO, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL, Y D. FERNANDO GALAN GALAN, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CERTIFICAN: Que D. Oscar Aramburu Bodas ha realizado el trabajo titulado "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFO-CALCICO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA ENFERMEDAD HEPATICA DIFUSA" bajo su dirección y co-dirección, considerandolo apto para su presentación para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Y para que conste lo firman en Sevilla a diecisiete de Enero de mil novecientos noventa.



Prof. Pérez Cano



Prof. Galán Galán

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas que con su ayuda han hecho posible la realización de este trabajo.

Mi gratitud al Prof. Garrido Peralta, bajo cuya tutela me formé como clínico, por su continuo estímulo para trabajar en el campo de la investigación.

A los Profesores R. Pérez Cano y F. Galán Galán, directores de esta Tesis Doctoral, sin cuya guía científica nunca habríamos alcanzado los objetivos marcados al inicio de la misma.

Al Prof. Herrerías Gutiérrez y a los Doctores Justo Alpañés, Cruz Caballero, Jiménez Sanz, Pellicer Bautista y Rubio Pinalla, por su ayuda en la selección de los pacientes y para la realización del trabajo.

A la Dra. Díaz Gálvez y a los Dres. Rodríguez de Quesada y Tello, Bonilla de Blanes, Fabiani Romero, Lucas Lucas y Guerrero Montávez, por su colaboración y asesoramiento técnicos.

A mi amigo José Antonio Mellado Jiménez y al Prof. Juan Polo, por su contribución al estudio estadístico.

Y a mis compañeros del Laboratorio de la Unidad del Metabolismo del Calcio, por hacerme más fácil, con su ayuda, el trabajo de cada día.

A Alicia
A mis padres

INDICE

I. INTRODUCCION	9
A) Fisiología ósea	10
B) Osteodistrofia hepática (ODH) y enfermedad ósea del alcoholismo	12
1) Concepto	12
2) Etiopatogenia	15
Vitamina D: Fisiología y metabolismo	15
Déficit de vitamina D en la ODH	22
Otros mecanismos patogénicos de la ODH	27
Patogenia de la Enfermedad ósea en el alcoholismo	28
3) Anatomía Patológica	31
Osteomalacia en la ODH	36
Osteoporosis en la ODH	37
Enfermedad ósea alcohólica	38
4) Clínica	39
5) Diagnóstico	42
6) Tratamiento	54
II. HIPOTESIS DE TRABAJO	58
III. MATERIAL Y METODOS	62
A) Material: Sujetos	63
B) Métodos	66
1) Protocolo del estudio	66
2) Métodos analíticos	69
3) Métodos estadísticos	82

IV. RESULTADOS	84
A) Resultados de Valoración clínica	85
B) Resultados de estudios radiográficos y de masa ósea	87
C) Resultados de determinaciones hematológicas, bioquímicas y hormonales	90
D) Resultados de los estudios de absorción intestinal de calcio, grasas y vitamina D	96
E) Resultados en los pacientes cirróticos en relación con el grado de deterioro de la función hepática	97
F) Correlaciones	98
G) Tablas y Figuras de los resultados	102
V. DISCUSION	133
A) Características de los grupos. Comparabilidad	134
B) Incidencia de Enfermedad ósea metabólica	137
C) Tipo de Enfermedad ósea	146
D) Mecanismos patogénicos de la Enfermedad ósea	150
VI. CONCLUSIONES	187
VII. RESUMEN	193
VIII. BIBLIOGRAFIA	197

INTRODUCCION

A) FISIOLOGIA OSEA

El hueso es un tejido dinámico en continua renovación, cuyo componente celular activo está formado por los osteoblastos, o células formadoras de hueso, y por los osteoclastos, o células destructoras de hueso. La acción conjunta y equilibrada de ambos tipos celulares da lugar a lo que se denomina remodelamiento óseo.

Los osteoblastos derivan de los fibroblastos y se sabe que sintetizan una gran variedad de sustancias como son: colágeno óseo, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, osteonectina, osteocalcina y fosfatasas alcalinas; todas ellas juegan un importante papel en la formación y mineralización óseas (1, 2).

Los osteoclastos derivan de los monocitos y producen proteinasas diversas que junto con la liberación de hidrolasas ácidas y de hidrogeniones, desmineralizan y destruyen la matriz ósea (3).

Según la teoría de FROST, actualmente la más aceptada, el proceso de remodelamiento óseo se inicia por la aparición de un frente de osteoclastos que destruyen el hueso, seguido de una zona de replicación de osteoblastos y de una tercera zona de formación de matriz ósea; si bien para que los osteoclastos entren en contacto con el hueso y comience su acción es necesario

que previamente se activen las células de revestimiento (lining-cells) de origen osteoblástico, produciendo collagenasa en respuesta a la hormona paratiroidea. El desarrollo completo de este proceso dura aproximadamente cuatro meses (4).

Los factores que modulan el remodelamiento óseo son múltiples y actúan activando o inhibiendo a las células óseas.

Las hormonas calciotropas son los principales factores moduladores, así la hormona paratiroidea (PTH) estimula la actividad osteoclástica mientras que la calcitonina (CT) la inhibe (5). El efecto de la PTH sobre los osteoclastos parece ser indirecto a través de una acción sobre los osteoblastos que a su vez liberarían un mediador activo sobre los osteoclastos (6), esto se ve apoyado por la no evidencia de que existan receptores para la PTH en estas células, mientras que sí los hay para la CT.

El metabolito más activo de la vitamina D, el 1,25-(OH)₂-D₃, tiene un efecto activador sobre los osteoclastos e inhibidor de los osteoblastos. En este caso también parece ser que el efecto sobre los osteoclastos es indirecto (7).

Otros factores moduladores son: prostaglandinas (sobre todo las del grupo E) y linfoquinas (como la Interleukina-1 y el Factor Activador de los Osteoclastos -FAO-) que activan la resorción ósea; productos

derivados de la degradación ósea que pueden activar a los osteoclastos; y sustancias sintetizadas por las propias células óseas que tienen acciones sobre la proliferación celular y sobre el remodelamiento óseo (8, 9, 10).

En la Figura 1 y Tabla 1 se esquematizan las acciones de los factores de modulación sobre las células óseas, según RICO (10).

Cuando se produce un desequilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica se originan las distintas enfermedades metabólicas óseas.

B) OSTEODISTROFIA HEPATICA Y ENFERMEDAD OSEA DEL ALCOHOLISMO

1) CONCEPTO

Desde primeros de siglo se conoce la presencia de enfermedades óseas como complicación de las hepatopatías crónicas (11); también hace varias décadas que se describió una pérdida importante de masa ósea en sujetos con alcoholismo crónico (12), pero el interés por el estudio de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y sus consecuencias a nivel del esqueleto en estos enfermos comenzó tras descubrirse en 1969, por DE LUCA que la vitamina D era hidroxilada a nivel hepático (13).



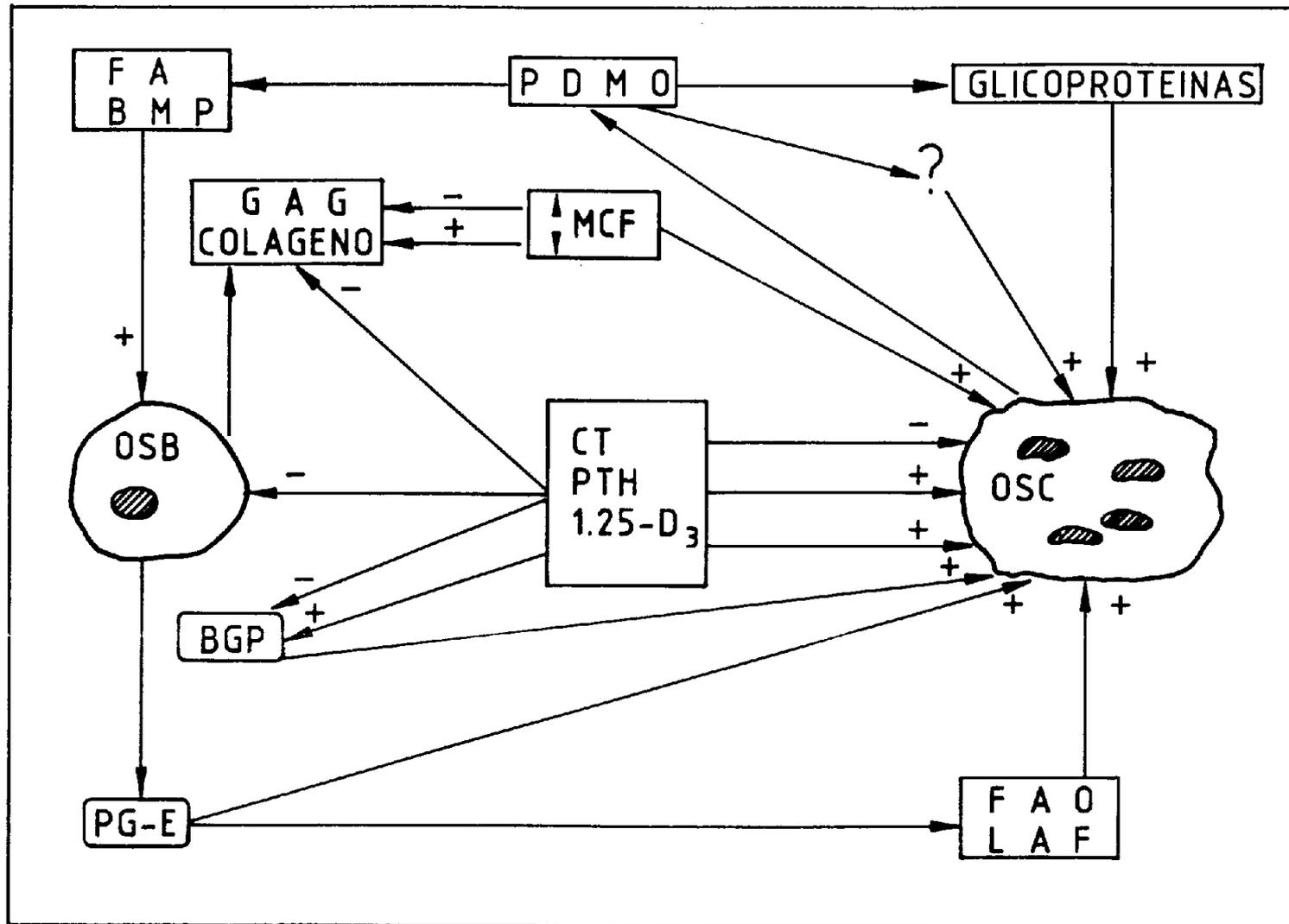


FIGURA 1. Esquema de la acción de los factores de modulación del remodelamiento óseo sobre las células óseas. (Explicación en Tabla 1. Tomado de RICO y cols.).

OSB = Osteoblasto, célula osteoformadora.
OSC = Osteoclasto, célula osteodestructora.
+ = Estímulo.
- = Inhibición.

BGP = Osteocalcina, proteína ósea no colágena sintetizada por los OSB en presencia de vitamina D.
BMP = Proteína ósea con actividad sobre los OSB, derivada de la destrucción ósea.
CT = Calcitonina.
FA = Factor activador derivado del propio hueso destruido que estimula los OSB.
FAO = Factor activador del osteoclasto, linfoquina que estimula los OSC.
GAG = Glicosaminoglucanos, constituyentes de la matriz ósea sintetizados por los OSB.
LAF = Factor activador de síntesis linfocítica (Interleukina-1), tiene inmunodependencia y colabora activando al OSC.
MCF = Factor celular de los monocitos con actividad moduladora sobre las células óseas.
PGE = Prostaglandinas tipo E, que estimulan a través de las linfoquinas la actividad de los OSC.
PDMO = Productos de degradación de la matriz ósea, que incluyen glicoproteínas, el FA y el BMP.
PTH = Parathormona.
 $1,25-D_3 = 1,25-(OH)_2-D_3$ metabolito renal de la vitamina D.

TABLA 1. Explicación de las siglas de la Figura 1. (Tomado de RICO y cols.).

Los distintos autores que se han interesado en este tema, han agrupado bajo el término genérico de Osteodistrofia Hepática (ODH) al conjunto de alteraciones del esqueleto presentes en las enfermedades crónicas del hígado, destacando la Osteoporosis (OP, disminución de la masa ósea) y la Osteomalacia (OM, defectuosa mineralización de la matriz osteoide).

2) ETIOPATOGENIA

El mecanismo por el cual se producen las alteraciones de la estructura ósea en alcohólicos y cirróticos no se conoce por completo, pero existe acuerdo general acerca de la importancia que un déficit o una alteración en el metabolismo de la vitamina D debe tener en la génesis de la OM, siendo la OP más difícil de explicar (14).

VITAMINA D: FISILOGIA Y METABOLISMO

La fisiología y metabolismo de la vitamina D se conocen bien en la actualidad (15, 16, 17).

La vitamina D3 (colecalfiferol) es un compuesto esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno. Las fuentes de vitamina D3 del organismo son dos: la ingerida con los alimentos (pescado graso, huevos, hígado de pollo, leche y mantequilla suplementada) (18), y

la producida endógenamente por transformación del 7-dehidrocolesterol en la piel por acción de la radiación solar ultravioleta (UV) (19, 20). Esta última es la más importante, lo cual explica la existencia de variaciones estacionales en los niveles séricos de esta vitamina, con un aumento claro en los meses veraniegos (21, 22).

La absorción de la vitamina D ingerida se produce a nivel del intestino delgado proximal, en un 80-90% integrada en los quilomicrones a través del sistema linfático, y el resto vía circulación portal (23, 24). La presencia de sales biliares en la luz intestinal es necesaria para que este proceso se lleve a cabo adecuadamente (13, 25).

El colecalciferol absorbido a nivel intestinal, y el producido en la piel, pasan a la circulación donde se unen a una proteína transportadora, una alfa-2-globulina sintetizada en el hígado que se conoce con el nombre de "Vitamin D-binding protein" o DBP. Esta proteína se une y transporta también los derivados hidroxilados de la vitamina D (26).

La vitamina D no es activa como tal, pero una vez que llega al hígado sufre una primera transformación, la hidroxilación en el carbono-25, que se produce a nivel del sistema microsomal hepático, y que da lugar al 25-Hidroxicolecalciferol (25-OH-D3), que es la forma mayoritaria de vitamina D circulante (16). Esta hidroxilación puede ocurrir también a nivel intestinal y renal,

pero su importancia cuantitativa es mínima como queda demostrado al suprimir la fuente hepática mediante hepatectomía (27).

En el riñón se produce una segunda hidroxilación en el carbono-1, que ocurre a nivel mitocondrial y es regulada por la 1-alfa-hidroxilasa, obteniéndose el metabolito más activo de la vitamina D, el 1,25-Dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂-D₃) (15). Existe actividad de la 1-alfa-hidroxilasa en otros órganos o tejidos como placenta, hueso, glándula mamaria, pero la producción extrarenal de 1,25-(OH)₂-D no es significativa in vivo (16). Existen condiciones patológicas tales como la Sarcoidosis y los Linfomas en las que se ha demostrado la existencia de producción de 1,25-(OH)₂-D a nivel linfopoyético, lo que sugiere que también aquí puede existir actividad 1-alfa-hidroxilasa (28 - 32).

Existe otra hidroxilasa a nivel renal, la 24-hidroxilasa, que produce otro metabolito de poca actividad, cuyo papel fisiológico es aún discutido: el 24,25-(OH)₂-D (16, 33).

El riñón tiene un papel fundamental en el sistema de la vitamina D ya que las hidroxilasas renales se encuentran bajo control endocrino, siendo regulada su actividad por los demás factores que intervienen en el metabolismo del calcio. Estos factores son fundamentalmente la PTH y el Fósforo (17), y con menor importancia el calcio, los propios metabolitos de la vitamina D, la

CT (34 - 36), el magnesio (37), la prolactina, los estrógenos, progesterona y testosterona (38), las hormonas tiroideas (39), la hormona del crecimiento (40), el cortisol (17) y quizás otros factores. En general, la 1-alfa-hidroxilasa y la 24-hidroxilasa responden a los mismos factores pero con efectos opuestos (Figura 2 y Tabla 2).

Los metabolitos activos de la vitamina D₃ tienen acciones sobre el metabolismo del calcio. Su papel fundamental lo realizan en el intestino, donde facilitan la absorción de calcio y fósforo (15). Sobre el hueso, el 1,25-(OH)₂-D₃ actúa movilizándolo a la circulación por estimulación de la resorción ósea (parece ser que actúa sobre los osteoblastos y que estos liberan un factor estimulante de los osteoclastos) (41), e inhibiendo la formación de tejido colágeno fibroso (42); otros metabolitos de la vitamina D como el 25-OH-D y el 24,25-(OH)₂-D parecen participar directamente en la mineralización ósea (43, 44). Sobre el riñón actúa el 1,25-(OH)₂-D₃ estimulando la reabsorción renal de calcio, y sobre las paratiroides parece ser que actuaría regulando negativamente la producción de PTH (15) (ver Figuras 2 y 3).

La importancia para el organismo del 1,25-(OH)₂-D sobrepasa sus acciones endocrinas a nivel del metabolismo fosfo-cálcico, como lo demuestra el descubrimiento de receptores celulares en diversos órganos y

		Efecto sobre los niveles de 1,25-(OH) ₂ -D ₃ o sobre la actividad de 1 α -HIDROXILASA	
FACTOR	CAMBIO	En ANIMALES	En HUMANOS
HORMONA PARATIROIDEA	AUMENTO	+	+
	DISMINUCION	-	-
FOSFORO INORGANICO	AUMENTO	-	-
	DISMINUCION	+	+
1,25-(OH) ₂ -D ₃	AUMENTO	-	?
	DISMINUCION	+	?
CALCIO (efecto directo)	AUMENTO	?	?
	DISMINUCION	+	+
CALCITONINA	AUMENTO	+, -, 0	+
	DISMINUCION	?	?
H ⁺ (Hidrogeniones)	AUMENTO	-	0
	DISMINUCION	?	?
ESTEROIDES SEXUALES	AUMENTO	+	+
	DISMINUCION	?	?
PROLACTINA	AUMENTO	+	0
	DISMINUCION	?	?
HORMONA DEL CRECIMIENTO	AUMENTO	+	0, -, +
	DISMINUCION	?	?
GLUCOCORTICOIDES	AUMENTO	-	-, 0, +
	DISMINUCION	?	?
HORMONAS TIROIDEAS	AUMENTO	?	-
	DISMINUCION	-	+

TABLA 2. Factores que alteran los niveles de 1,25-(OH)₂-D₃ o la actividad de la 1 α -Hidroxilasa renal. (Modificado de AUDRAN y KUMAR, 1985).

+ = Estimulación o aumento.

- = Supresión o descenso.

0 = No efectos.

? = Efecto desconocido.

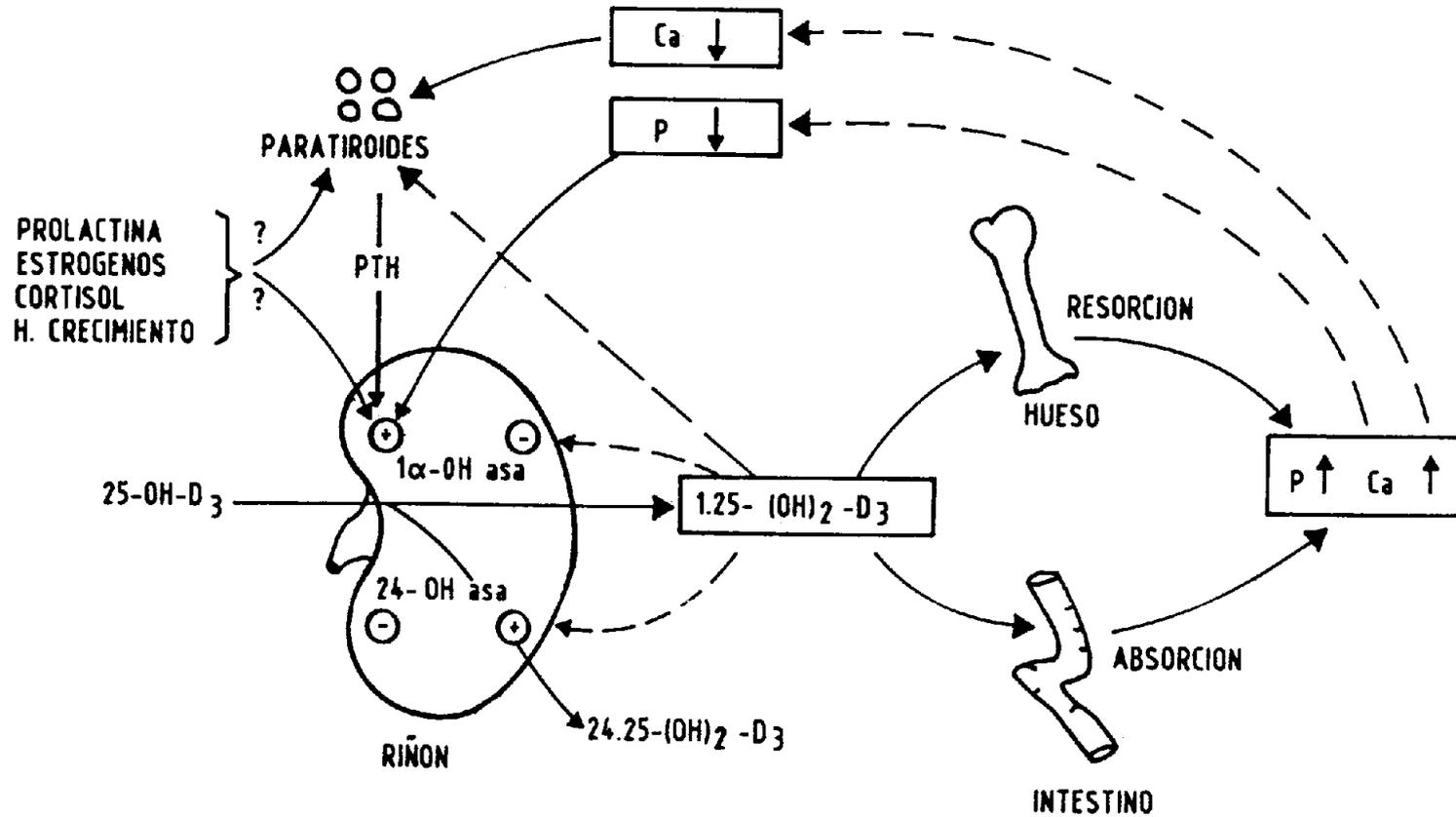


FIGURA 2. Modelo de la regulación de la biosíntesis de $1,25-(OH)_2-D_3$. Las flechas continuas indican un efecto positivo, y las discontinuas un mecanismo de "feedback" negativo. (Modificado de HAUSSLER y McCAIN, 1977).

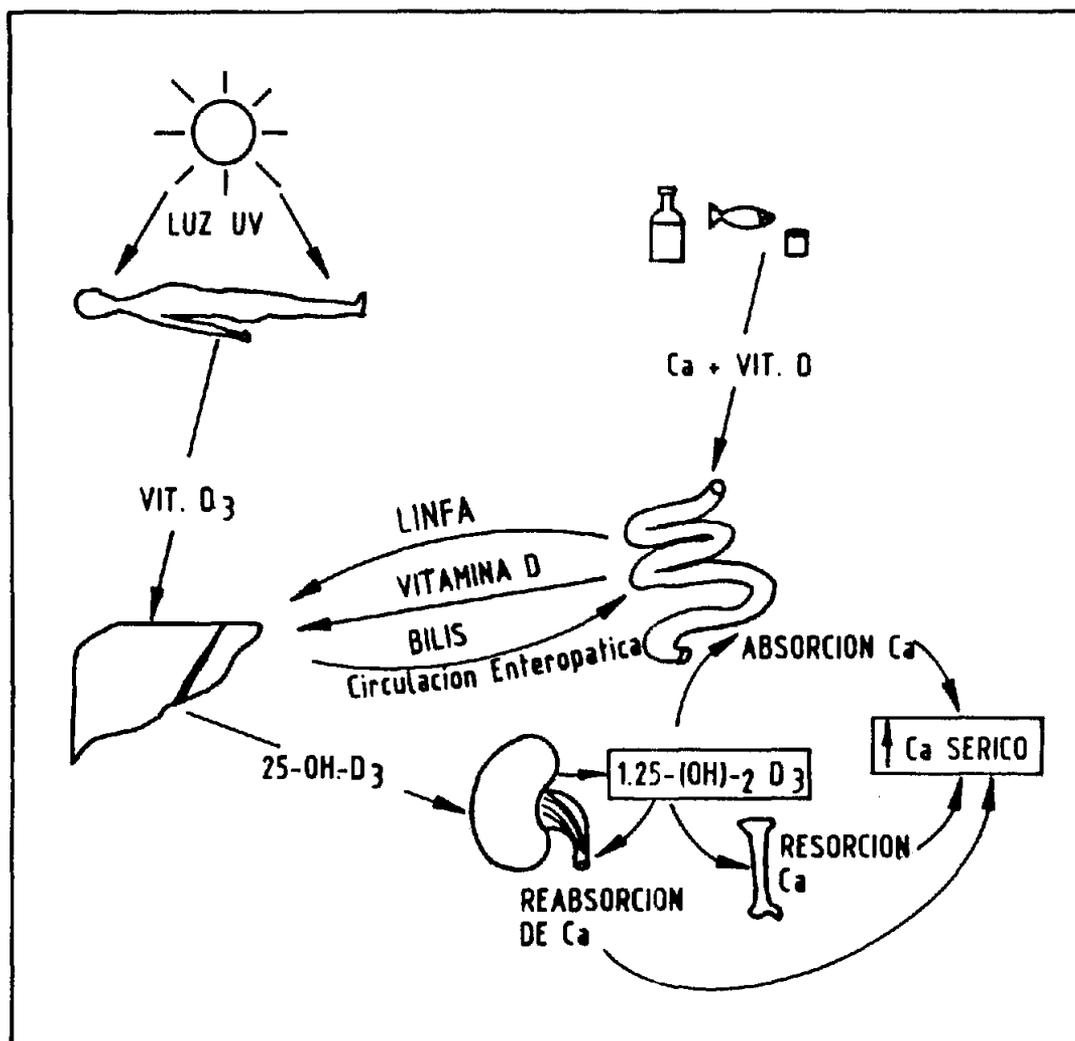


FIGURA 3. Esquema del metabolismo de la Vitamina D y de sus acciones sobre el metabolismo del Calcio.

(Modificado de FARRERONS y GONZALEZ, 1985).

sistemas, sanos y patológicos, (piel, cerebro, páncreas, útero, ovarios, mama, tumores, etc.), cuyo papel fisiológico es objeto actual de estudio (45 - 48).

Los metabolitos de la vitamina D se excretan en su mayor parte a través de la bilis, existiendo una circulación enterohepática de los mismos cuya importancia aún no está suficientemente clara (49 - 51). También en mínima cuantía se eliminan por la orina.

DEFICIT DE VITAMINA D EN LA ODH

Se han realizado múltiples trabajos para medir los niveles plasmáticos de vitamina D , sobre todo de su metabolito 25-OH-D, en diversos tipos de enfermedades hepáticas. Los resultados no son unánimes, pero en general, y sobre todo en las hepatopatías colostáticas, los niveles de 25-OH-D encontrados son bajos si se comparan con personas sanas (52 - 56). La mayoría de estos estudios miden los niveles totales de 25-OH-D, en cambio BIKLE en 1986 encontró valores normales de la fracción libre de 25-OH-D en pacientes hepáticos con niveles de 25-OH-D total bajos (57).

Un déficit de vitamina D en las hepatopatías puede originarse por una alteración en uno o varios de los procesos fisiológicos y metabólicos descritos previamente, como se resume en la Tabla 3.

En efecto, la dieta habitual de estos enfermos

TABLA 3. Posibles causas de déficit de Vitamina D en Hepatopatías.

1. DISMINUCION DE LA SINTESIS CUTANEA:

- Falta de exposición a la luz solar (U.V.)
- Interferencia de la bilirrubina con la luz U.V.

2. MALA NUTRICION:

- Dieta inadecuada
- Alcoholismo
- Anorexia

3. MALAABSORCION INTESTINAL:

- De la vitamina D exógena
- De la vitamina D endógena (circulación enterohepática)

4. DEFICIT DE PROTEINA TRANSPORTADORA DE VITAMINA D EN SUERO.

5. FALLOS EN LA HIDROXILACION HEPATICA y/o RENAL.

6. AUMENTO DE LA EXCRECION URINARIA.

7. FALLO DE RESPUESTA DE LOS ORGANOS DIANA A LA VITAMINA D.

8. FARMACOS:

- Colestiramina

9. METABOLISMO AUMENTADO O INDUCCION METABOLICA:

- Estrógenos
- Prolactina

10. PERDIDAS EN LIQUIDO ASCITICO:

- Secuestro en cavidad peritoneal
- Paracentesis repetidas

puede ser deficitaria en vitamina D, sobre todo en los alcohólicos, y cuando tienen anorexia. Estos pacientes suelen reducir su actividad física y a veces permanecen confinados en su casa, disminuyendo su exposición al sol, fuente de radiación UV; en este sentido hay que recordar que el cristal de las ventanas absorbe dicha radiación (18).

Se sabe que el aumento de pigmentación reduce la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D (58), por tanto la bilirrubina podría interferir en dicha síntesis a nivel cutáneo en aquellos pacientes que tuvieran ictericia, no obstante los trabajos realizados en este sentido encuentran una respuesta normal a la luz UV en enfermos con hiperbilirrubinemia (54, 59).

En las hepatopatías crónicas puede presentarse un síndrome de malabsorción con esteatorrea por diversas causas: malnutrición (que provoca mala función intestinal y daño pancreático), déficit de sales biliares, alteraciones en la flora bacteriana intestinal, congestión venosa esplácnica por hipertensión portal, etc. (60). En estas condiciones la absorción intestinal de vitamina D se ve afectada (61, 62). Diversos trabajos han demostrado una malabsorción de vitamina D en la cirrosis biliar primaria y en otras hepatopatías colostáticas (63 - 66); los resultados en las hepatopatías no colostáticas son más polémicos, encontrando algunos autores la absorción de vitamina D disminuida (65) y otros

normal (67).

La existencia de una absorción intestinal alterada en estos enfermos podría originar también pérdidas de vitamina D y de sus metabolitos al existir, como ya dijimos, una circulación enterohepática de los mismos (50). No obstante, parece ser que en la bilis se excreta un pequeño porcentaje de metabolitos activos, y la posibilidad de que estas pérdidas originen un déficit de vitamina D es discutida (68, 69).

Algunos medicamentos, como la colestiramina (utilizada para disminuir el prurito en la colostasis) tienen una alta afinidad por las sales biliares (70) y disminuyen también la absorción de vitamina D (68, 69).

Se ha investigado la capacidad de hidroxilación hepática del colecalciferol en las hepatopatías crónicas para valorar si el daño hepático produce un deterioro de esta función capaz de originar un déficit de 25-OH-D. Los resultados obtenidos difieren según los autores: unos la encuentran normal (64, 67, 71, 72) y otros alterada (65, 73), pero en general se piensa que el hígado conserva su capacidad de hidroxilación en niveles suficientemente adecuados hasta que se llega a un grado de daño hepatocelular muy avanzado.

Se ha descrito la existencia de un déficit de proteína transportadora sérica de vitamina D (DBP) en cirróticos (54, 74, 75) atribuible a la menor síntesis

proteica del hígado enfermo, pero esto no parece tener relevancia clínica ya que la saturación normal de la DBP es muy baja, aproximadamente del 2-3%.

Hay pocos estudios sobre la capacidad de hidroxilación renal y sobre los niveles de 1,25-(OH)₂-D₃ en las hepatopatías crónicas, habiéndose encontrado valores de 1,25-(OH)₂-D₃ total y libre normales (55, 76, 77). No obstante aún esta por valorar su posible papel etiopatogénico en la ODH, y en este sentido hay que recordar que la insuficiencia hepática avanzada se acompaña con frecuencia de una insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorenal) y es posible que en tales casos también se afecte la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal.

Un incremento en las pérdidas por vía urinaria de la vitamina D podría contribuir a un déficit de la misma. Hay trabajos que encuentran un aumento de la excreción urinaria en pacientes con colostasis aguda y crónica tras inyectar vitamina D₃ radiactiva, pero no si se inyecta 25-OH-D₃, existiendo una correlación positiva con los niveles de bilirrubina (54, 64). Todo ello sugiere que la vía urinaria actúa como vía de excreción alternativa cuando hay colostasis, siendo de dudosa importancia clínica las pérdidas de metabolitos de la vitamina D que se produzcan de esta forma (68).

Por último, otras posibilidades patogénicas sugeridas en relación a alteraciones de la vitamina D en la ODH son: la existencia de un catabolismo aumentado (73),

una mala respuesta de los órganos diana (78), inducción metabólica por aumento de estrógenos y/o prolactina (69), pérdidas a través del líquido ascítico (79), etc. Su papel causal no ha sido aún establecido.

Por cualquiera de los mecanismos previamente descritos, y más probablemente por varios de ellos a la vez, se puede producir un déficit de vitamina D en los enfermos con hepatopatías y originarse una OM, la cual se pensaba que era la forma predominante de afección ósea en las hepatopatías colostáticas (como la cirrosis biliar primaria -CBP-), no obstante la OM parece ser menos frecuente en la ODH de lo que se creía (80).

OTROS MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ODH

Un déficit de vitamina D produciría OM, pero hoy día se cree que la forma predominante de osteopatía en la cirrosis (tanto en las colostáticas como en las hepatocelulares) es la OP, cuya causa es menos clara y probablemente multifactorial.

No se conocen con certeza todos los factores que contribuyen a la aparición de OP en las hepatopatías crónicas, ni la importancia relativa de los mismos, pero se han referido algunos como son: la inactividad física prolongada (81); una dieta inadecuada, pobre en calcio y vitaminas, sobre todo en los alcohólicos y también en los cirróticos no alcohólicos (68); malabsorción de

calcio y fósforo (78, 82 - 86) y de principios inmediatos (60); defectos metabólicos tales como acidosis, déficit de magnesio y aumento de cortisol circulante (68); anomalías funcionales a nivel de osteoblastos y alteraciones del turnover óseo (87, 88); existencia de un hiperparatiroidismo secundario asociado, bien por hipocalcemia (89) o bien por un defecto en las células de Kupffer que intervienen en el catabolismo de la PTH intacta (90); efectos adversos de fármacos que se utilizan con frecuencia en los pacientes con hepatopatías crónicas, como son los antiácidos, sobre todo los que contienen aluminio, que producen alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico y osteopatía (91 - 93), los diuréticos (94, 95) y los glucocorticoides (96 - 99); etc.

La existencia de algunos de estos factores junto con las posibles alteraciones del metabolismo de la vitamina D pueden conducir al desarrollo de una OP en los cirróticos cuyo origen sería evidentemente multicausal.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD OSEA EN EL ALCOHOLISMO

Desde que SAVILLE describió la existencia de pérdida de masa ósea en los alcohólicos en 1965 (12) se han realizado múltiples estudios para intentar aclarar su etiopatogenia, y actualmente se acepta de forma general que el alcoholismo es un importante factor de riesgo que contribuye a la producción de fracturas de cuello



femoral y vértebras (100 - 102).

El etanol puede alterar el hueso por diversos mecanismos, y fundamentalmente porque afecta al metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio, daña el hígado, produce alteraciones endocrinas y quizás también tenga un efecto directo sobre el hueso.

Los alcohólicos hacen poco ejercicio físico, consumen una dieta deficiente en calcio, fósforo y vitaminas, tienen una malabsorción intestinal por mala digestión y por insuficiencia pancreática (103, 104), y, como consecuencia, presentan malnutrición calórico-proteica con un peso corporal inferior al normal (105).

Diversos autores han encontrado déficit de calcio en estos pacientes, lo cual puede estar en relación con una dieta inadecuada, una absorción alterada por interferencia del etanol con el transporte intestinal de calcio (106), y una excreción urinaria aumentada, con hipercalciuria.

El alcoholismo causa hipofosfatemia severa que está originada en parte por una mala dieta y malabsorción, influyendo también la ingesta de antiácidos (que se unen al fósforo y evitan su absorción), y un aumento de la fosfaturia promovido por el déficit de magnesio y también por la posible existencia de una disfunción tubular renal compleja que ha sido sugerida en estos enfermos (107).

La hipomagnesemia es un hallazgo frecuente en los

alcohólicos y está motivada fundamentalmente por excesivas pérdidas renales, ya que el etanol inhibe la reabsorción tubular de magnesio. Otros factores pueden contribuir a incrementar la magnesiuuria: déficit de fósforo, uso de diuréticos, acidosis tubular renal, etc. Las consecuencias del déficit de magnesio son múltiples y afectan a diversos órganos y sistemas, pero a nivel del metabolismo fosfo-cálcico provoca un estado de hipocalcemia y de pseudohipoparatiroidismo (con PTH elevada), ya que impide la respuesta de los órganos diana a la PTH además de interferir en su liberación a nivel de las paratiroides (108, 109).

Los niveles de 25-OH-D3 y 1,25-(OH)2-D3 han sido estudiados por diversos autores en sujetos con etilismo crónico, pero en muchos de estos trabajos no se excluyó a aquellos pacientes que ya tenían cirrosis hepática. Los resultados no son homogéneos, pero en general los alcohólicos tienen niveles bajos de 25-OH-D3. Por lo que respecta al 1,25-(OH)2-D3, los estudios son más escasos y los resultados contradictorios (110 - 112). Los mecanismos que pueden originar este déficit de vitamina D son similares a los descritos previamente en la ODH.

El tejido óseo puede verse alterado en los alcohólicos por los cambios endocrinos que presentan, tales como un incremento en la secreción de cortisol, que es bien conocido que produce OP, y un déficit de testosterona, originado por un efecto tóxico del etanol sobre el

testículo, y que se traduce en una reducción de la capacidad anabolizante necesaria para el mantenimiento normal del hueso (105, 113). Otras alteraciones metabólicas como la acidosis láctica y cetoacidosis, hipoproteinemia, etc., también podrían influir negativamente en la fisiología del remodelamiento óseo (114).

Por último, recientemente se ha descrito que el etanol puede tener un efecto tóxico directo sobre el hueso, inhibiendo la síntesis de matriz ósea y su mineralización a través de una función osteoblástica deficiente (115, 116).

En la Tabla 4 se resumen las posibles causas de enfermedad ósea metabólica en el alcoholismo.

3) ANATOMIA PATOLOGICA

Dos grandes tipos de enfermedad ósea metabólica han sido descritos en los pacientes con hepatopatías crónicas: la Osteoporosis (OP) y la Osteomalacia (OM).

La OP supone una reducción de la masa ósea por unidad de volumen, con mineralización normal. Hay un aumento de la porosidad del hueso porque su matriz orgánica disminuye, pero la que queda está adecuadamente calcificada. Esto produce una disminución de las trabéculas óseas y un adelgazamiento de la cortical ósea, predisponiendo a la aparición de fracturas.

La OM consiste en un defecto de la mineralización

TABLA 4. Posibles causas de pérdida de masa ósea en Alcohólicos.

1. FALTA DE EJERCICIO FISICO.
2. HABITOS DIETETICOS INADECUADOS:
 - Dieta pobre en Calcio, Fósforo y Magnesio
 - Dieta pobre en Proteínas
 - Dieta con escaso contenido vitamínico
3. METABOLISMO FOSFO-CALCICO INADECUADO:
 - Malaabsorción de Calcio y Fósforo
 - Aumento de la excreción urinaria de Calcio y Fósforo
4. HIPOMAGNESEMIA:
 - Provoca hipocalcemia y pseudohiperparatiroidismo
5. METABOLISMO DE LA VITAMINA D ALTERADO:
 - Malaabsorción intestinal de vitamina D
 - Disminución de la síntesis hepática de 25-OH-D
6. ANOMALIAS ENDOCRINAS:
 - Hiper cortisolismo
 - Déficit de Testosterona
7. OTRAS ANOMALIAS METABOLICAS:
 - Acidosis láctica
 - Cetoacidosis
 - Hipoproteinemia
8. EFECTO TOXICO DIRECTO DEL ETANOL SOBRE EL HUESO:
 - Inhibición de los osteoblastos

del tejido óseo. Se caracteriza por un aumento del tejido osteoide (matriz orgánica del hueso) mal calcificado, lo que produce un hueso más blando y puede originar dolores, deformidades e incluso fracturas.

El diagnóstico de OP puede hacerse mediante métodos radiológicos o radioisotópicos de medición de masa ósea, sin necesidad de métodos cruentos. Aunque clásicamente se venía exigiendo la existencia de fracturas vertebrales para el diagnóstico de OP, hoy se tiende a aceptar la existencia de OP cuando el contenido mineral óseo en huesos clínicamente relevantes es menor de un valor determinado, el cual aún no ha sido consensuado pero se espera que se defina próximamente. Algunos autores abogan porque se use como valor para definir la OP aquel que se encuentre dos desviaciones standard por debajo de la media de los sujetos sanos de la misma edad y sexo en una población determinada; esto, que en principio parece útil, tiene el inconveniente de que diferentes poblaciones tendrían diferentes valores absolutos para definir la OP, lo cual no sería lógico.

Además, existen factores de calidad ósea que también son importantes a la hora de valorar la resistencia del hueso, pero el estudio de estos factores cualitativos se nos escapa hoy día, y como de todas formas la cantidad de masa ósea, al margen de ser un factor muy importante de resistencia, puede medirse actualmente con gran sensibilidad, es este parámetro cuantitativo el que



se maneja para el diagnóstico de la OP.

En cambio, el diagnóstico de OM se basa fundamentalmente en criterios histológicos.

La biopsia ósea sobre cresta iliaca, realizando previamente un marcaje doble de los frentes de calcificación mediante la administración oral de tetraciclinas (Oxitetraciclina, 250 mg / 6 horas 3 días, descanso de 14 días, y nuevo ciclo similar), y procesando la muestra obtenida sin descalcificar, es el mejor método para el estudio de la patología metabólica del hueso (117, 118). El estudio histomorfométrico, manual o automatizado, de la biopsia ósea nos proporciona una serie de parámetros que nos informan de la arquitectura y de los aspectos dinámicos del hueso. Estos parámetros son:

a) Volumen cortical: porcentaje de hueso cortical respecto al volumen total.

b) Volumen trabecular: porcentaje del volumen del espacio trabecular (delimitado por las paredes internas de la cortical, e incluyendo la médula ósea) que está ocupado por hueso trabecular, es decir, por matriz ósea, esté o no mineralizada.

c) Volumen osteoide: porcentaje del espacio trabecular ocupado por tejido osteoide (matriz orgánica no mineralizada).

d) Volumen osteoide fraccional o relativo: volumen osteoide por unidad de hueso trabecular, incluido el osteoide; es decir, el volumen de tejido osteoide

respecto al total de la matriz ósea mineralizada y no mineralizada.

e) Superficie osteoide fraccional: porcentaje de superficie trabecular (con y sin osteoblastos) cubierta por osteoide.

f) Superficie de reabsorción fraccional: porcentaje de superficie trabecular (con y sin osteoblastos) cubierta por lagunas de Howship.

g) Tasa de aposición lineal o tasa de aposición trabecular ósea: representa el promedio de mineral depositado en las lagunas de formación ósea. Se calcula dividiendo la distancia media entre dos frentes de calcificación marcados con tetraciclinas por el número de días de intervalo entre ambos marcajes.

h) Tasa de formación ósea, referente a volumen: volumen de hueso nuevo formado por unidad de volumen de hueso trabecular preexistente, en un año.

i) Tasa de formación ósea, referente a superficie: volumen de hueso nuevo formado por unidad de superficie de hueso trabecular preexistente, en un año.

j) Superficie de formación ósea activa fraccional: fracción de superficie osteoide trabecular cubierta por frentes de mineralización marcados con tetraciclinas.

k) Número y características de los osteoblastos.

l) Número y características de los osteoclastos.

El estudio de estos parámetros, descritos por

MERZ y FROST (119 - 121), nos proporciona los criterios para el diagnóstico de OP y OM. La OP se caracteriza por un volumen trabecular óseo disminuido, y puede dividirse en dos categorías: OP de "bajo turnover", en la que la tasa de aposición lineal y las tasas de formación ósea están disminuidas, y OP de "alto turnover", con dichas tasas normales o aumentadas.

La OM se define en base a un aumento del volumen y de la superficie osteoide fraccional, con una tasa de aposición ósea lineal muy disminuida, mostrando unos frentes de calcificación marcados con tetraciclinas rarefactados y a veces casi inexistentes.

OSTEOMALACIA EN LA ODH

La incidencia de OM en los enfermos hepáticos muestra una gran variación según diferentes estudios, oscilando del 0 al 83% (54). Esta variación puede deberse a circunstancias tales como criterios de selección de los pacientes, grado de afectación hepática, rigurosidad en los criterios histológicos a la hora de diagnosticar la OM, etc.

La OM se ha descrito tradicionalmente como la enfermedad ósea predominante en las hepatopatías crónicas que cursan con colostasis, y sobre todo en la CBP que ha sido la más estudiada (53, 56, 59, 63, 122), relacionando su origen con un déficit de vitamina D (68,

123). No obstante, han sido los autores ingleses (53, 56, 59, 63, 89) los que han descrito incidencias más elevadas, en contra de las referidas por norteamericanos y alemanes (87, 90, 124 - 126) que son muy bajas, lo cual sugiere que factores ambientales, como la exposición solar, pueden tener gran importancia etiológica.

Estudios más recientes, realizados con criterios más uniformes y rigurosos, confirman que la incidencia de OM en las hepatopatías colostáticas había sido sobreestimada y que es la OP la enfermedad ósea que predomina en asociación con la cirrosis (54, 87, 127 - 130).

Hay que considerar, por último, que en niños con enfermedades hepatobiliares congénitas o adquiridas, se ha descrito una alta incidencia de raquitismo, lo que de nuevo habla en favor de que las alteraciones de la vitamina D en estos enfermos sean de considerable interés patogénico (131, 132).

OSTEOPOROSIS EN LA ODH

Según COMPSTON (133) la OP, tanto cortical como trabecular, presenta una prevalencia entre los pacientes con hepatopatías crónicas colostáticas que oscila entre el 28 y el 36%; y, en contra de lo que se creía hace años, la OP es más frecuente que la OM en estos pacientes (128 - 130). En España, los estudios realizados por GUAÑABENS y SERRANO en enfermos con CBP, sugieren que en

nuestro medio es la OP el tipo de patología ósea que se asocia a estas hepatopatías (134, 135).

En las hepatopatías crónicas hepatocelulares, tales como la cirrosis alcohólica, postnecrótica, criptogénica, hemocromatosis, etc., la mayoría de los autores coinciden en que es la OP la enfermedad ósea predominante, sobre todo en las cirrosis de origen alcohólico y en los enfermos tratados con corticoides (68, 123, 133).

La OP puede resultar de un estado de "alto turnover" óseo (formación ósea normal o aumentada con una reabsorción que excede dicha formación), o de "bajo turnover" óseo (formación ósea reducida). Existen controversias entre los distintos autores acerca del tipo de OP que predomina en la ODH. Los estudios de MATLOFF y HERLONG (125 - 127) que describen una situación de "alto turnover" en la OP de la CBP han sido posteriormente criticados, y analizando otros trabajos se puede deducir, como dice COMPSTON (133), que la OP de los cirróticos es de "bajo turnover". Las dudas aún persisten, y hay trabajos más recientes con evidencias a favor de uno y otro tipo de OP (87, 88).

ENFERMEDAD OSEA ALCOHOLICA

El alcoholismo es un reconocido factor de riesgo para la OP (100 - 102, 136), y es esta alteración esque-

lética la que se ha descrito en la mayoría de los estudios realizados en estos pacientes.

Gran parte de estos trabajos se han realizado con técnicas radiográficas o isotópicas (137 - 140) que son bastante precisas y sensibles para medir la masa ósea, y demuestran que en los alcohólicos está disminuida de forma significativa, lo que sugiere la existencia de OP.

Además los estudios óseos histológicos realizados en estos enfermos han confirmado la presencia de OP (12, 110), que parece ser de "bajo turnover", bien por una actividad osteoblástica defectuosa o por una vida media del osteoblasto acortada (115, 116, 133, 141).

La OM es muy rara en el alcoholismo, y aunque VERBANCK (142) describe una mineralización ósea deficiente en un estudio de un grupo de alcohólicos, PITTS y VAN THIEL (108) afirman que las raras veces que aparece OM en estos sujetos es porque coexiste una malnutrición y una deplección de vitamina D.

4) CLINICA

No conocemos la existencia de estudios de grandes series de pacientes con hepatopatías y/o etilismo crónicos sobre la incidencia de síntomas óseos. Como ya hemos dicho al comentar la anatomía patológica, la incidencia de enfermedad ósea se estima aproximadamente del 30 al 40%, pero hay que tener en cuenta que el porcentaje de

estos enfermos con síntomas óseos debe ser menor que aquellos con signos radiológicos de osteopenia o con biopsia ósea anormal.

La clínica de la ODH se caracteriza por la aparición de dolores óseos y a veces fracturas, y debería depender del tipo histológico de enfermedad ósea (OP vs. OM).

En la OP los dolores suelen localizarse a nivel de columna dorso-lumbar y aparecen cuando se producen aplastamientos vertebrales, no suelen producir compresiones radicales, y se alivian con el reposo. Cuando las fracturas son numerosas producen deformidades (cifosis), pérdida de estatura y alteraciones de la marcha. Otros huesos que se fracturan con facilidad en estos pacientes son el cuello del fémur y los del antebrazo.

En la OM son raras las fracturas, y las deformidades que se ven en los niños con raquitismo no se producen en los adultos pues nunca suelen verse cuadros tan severos. La OM se caracteriza sobre todo por dolores óseos constantes que aumentan con los movimientos.

Hay algunos estudios en los que se valoró la incidencia y la prevalencia de dolores óseos y fracturas en estos pacientes, pero los resultados son muy variables. Así, LONG y cols. en 1978 (53) estudiaron a 32 pacientes con hepatopatías crónicas (la mayoría mujeres con CBP) y refieren la existencia de dolores óseos en 20 y de fracturas en 8 de estos 20. HERLONG y cols.

(126) estudiaron 15 mujeres con CBP (11 de ellas postmenopáusicas) de las cuales 10 presentaban dolores óseos; y STELLON y cols. (128, 129) en sus estudios sobre 36 pacientes (31 mujeres, 24 de ellas postmenopáusicas) encuentran dolores óseos en 15 de ellos. De estos trabajos se deduce una elevada incidencia de síntomas de ODH, entre el 40 y el 60%.

Por el contrario, MATLOFF y cols. (76, 125) pudieron seleccionar a 10 pacientes con dolores óseos y/o fracturas de un grupo de 50 con CBP para sus estudios; HODGSON (87) solamente encontró dolores óseos en 2 de 15 mujeres con CBP (ninguna de ellas postmenopáusica); y MOBARHAN y cols. (143) en su estudio de 56 varones con cirrosis alcohólica no encontró historia de dolores óseos en ninguno a pesar de que el 32% tenían una masa ósea baja. La incidencia de síntomas que se deduce según estos autores sería del 0 al 20%.

Las grandes diferencias entre unos y otros autores pueden deberse al uso de poblaciones diferentes para sus estudios, ya que en los primeros predominan las mujeres con CBP y gran parte de ellas postmenopáusicas, mientras que cuando se estudia a mujeres premenopáusicas o a varones la incidencia de síntomas óseos disminuye.

Por lo que respecta a los alcohólicos se sabe que presentan una alta incidencia de fracturas, pero estas suelen localizarse de forma predominante en sitios diferentes de las vertebrae, como son: costillas, ante-

brazo, etc. Así lo refieren WILKINSON y cols. (144) que encuentran una prevalencia de fracturas del 32% en su trabajo sobre 31 alcohólicos y sólo uno de ellos tenía fracturas vertebrales y dolores óseos. KRISTENSSON y cols. (145) en un estudio comparativo refieren que la incidencia de fracturas en los alcohólicos es cuatro veces mayor que en un grupo control.

La elevada incidencia de fracturas, su localización y la escasa presencia de síntomas dolorosos crónicos, hacen pensar que en los alcohólicos tienen gran trascendencia clínica los traumatismos, a veces intensos, que sufren con frecuencia.

5) DIAGNOSTICO

La aparición de dolores óseos y/o fracturas en un paciente alcohólico o cirrótico es un claro indicio de que puede padecer una enfermedad ósea metabólica, y en tal caso es de interés averiguar que tipo de osteopatía presenta con vistas a un posible tratamiento.

Aunque la biopsia ósea sea el mejor método de diagnóstico, existen una serie de parámetros bioquímicos, hormonales, estudios especiales (por ejemplo: absorción de calcio) y métodos incruentos de medición de masa ósea que han sido estudiados en estos enfermos y pueden ser de gran utilidad diagnóstica.

Los datos de laboratorio habitualmente asequibles

como: calcemia, calcio iónico sérico, fosfatemia y magnesemia suelen ser normales en los cirróticos, pero la calcemia debe corregirse en función de los niveles de proteínas (53, 56, 73, 90, 125, 129, 146). En los alcohólicos puede verse ocasionalmente niveles bajos de fosfatemia, y con frecuencia hipomagnesemia (65, 108, 110, 111, 115).

Los parámetros urinarios utilizados para evaluar el metabolismo fosfo-cálcico, como son la calciuria de 24 horas, el índice calcio/creatinina y el umbral y transporte renal de fosfatos, han sido menos estudiados en estos enfermos. En los trabajos que conocemos existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos, siendo en general la calciuria normal o baja en los pacientes con CBP (53, 103, 125) y más variables en los demás tipos de cirrosis con una tendencia a calciurias elevadas en la cirrosis alcohólica, y, sobre todo, en los alcohólicos sin cirrosis donde la hipercalciuria es frecuente (73, 108, 146, 147). Los parámetros del manejo renal del fosfato, cuando se han medido en estos sujetos, se han encontrado casi siempre normales (110, 115, 147), aunque DE MARCHI y cols. encuentran un umbral renal de fosfatos disminuído en alcohólicos crónicos (107).

La determinación de la hidroxiprolina urinaria, la fosfatasa alcalina sérica y la osteocalcina (BGP) han sido utilizadas como marcadores del "turnover" óseo ya

que son sustancias que se liberan cuando existe actividad de las células óseas.

La hidroxiprolina en orina de 24 horas, expresada como cantidad absoluta o mejor en función de la creatinina, es un indicador de resorción ya que se libera cuando se destruye la matriz ósea. Cuando se ha medido en alcohólicos y en cirróticos se ha encontrado dentro del rango normal en la mayoría de los trabajos (53, 87, 115, 148), aunque DIBBLE y cols. obtienen valores elevados en pacientes cirróticos con OM (56) y MATLOFF refiere valores bajos en 3 de 10 pacientes con CBP y OP (125).

La fosfatasa alcalina sérica es un buen índice bioquímico de formación ósea ya que es liberada por los osteoblastos; pero en este tipo de pacientes es difícil su valoración ya que en las enfermedades hepáticas, sobre todo las colostáticas, se encuentra elevada, y, por tanto, sería necesaria la diferenciación de las isoenzimas hepáticas y óseas. Así, en todos los estudios de pacientes cirróticos se encuentran valores altos de fosfatasa alcalina (65, 129), pero cuando se han estudiado sus isoenzimas se ha visto que este aumento es a expensas de la fracción hepática (53, 56, 125).

La osteocalcina o BGP es una proteína ósea no colágena, cuya síntesis por los osteoblastos es dependiente de la vitamina K, y que es considerada como un marcador altamente específico de la actividad osteoblás-

tica o de formación ósea (149, 150). Hasta el momento actual hay muy pocos estudios de la osteocalcina en estos enfermos. HODGSON y cols. y FONSECA y cols. encontraron valores de BGP bajos en pacientes con CBP (87, 151), y FEITELBERG y cols. refieren valores elevados en sujetos alcohólicos sin hepatopatía (112). La significación de estos resultados requiere que se realicen nuevos trabajos separando a los pacientes por grupos etiológicos y en relación a los hallazgos histológicos óseos (80).

Por lo que respecta a los estudios hormonales (PTH, Calcitonina, y vitamina D), se han realizado numerosos trabajos relativos a los niveles de 25-OH-D3 en cirróticos y en la mayoría se encuentran valores bajos (52 - 56, 65, 73, 75, 86), sobre todo cuando la enfermedad ósea asociada es la OM (59, 89), pero en aquellos estudios en que se encontró de forma predominante la OP los niveles de 25-OH-D3 fueron ligeramente bajos o normales (76, 87, 90, 125, 126, 129). Los pacientes con alcoholismo crónico tenían valores bajos de 25-OH-D3 si presentaban cirrosis hepática (72, 111, 146, 147, 152), y normales cuando no tenían daño hepático (110, 112, 115, 141, 142, 144). DIBBLE y cols. midieron los niveles de 25-OH-D3 en cirróticos agrupados según la etiología de la cirrosis y en todos los grupos había un porcentaje elevado de sujetos con déficit de esta hormona (153).

Los niveles de 1,25-(OH)₂-D3 se han encontrado

normales, o en algún caso ligeramente bajos, en estos enfermos (55, 77, 86, 90, 110 - 112, 141).

La función paratiroidea ha sido evaluada en diversos estudios tanto en cirróticos como en alcohólicos, directamente midiendo los niveles de PTH circulante o indirectamente determinando el AMP cíclico nefrógeno. Casi todos los autores encuentran una función paratiroidea normal (53, 59, 73, 86 - 88, 110, 115, 125, 141, 146, 147), aunque en algunos estudios se describe la existencia de hiperparatiroidismo en enfermos con CBP y OM (89) y en algunos alcohólicos crónicos (111). Según los trabajos de FEITELBERG y cols. y ATKINSON y cols., el tipo de radioinmunoensayo (RIA) utilizado para medir la PTH en estos enfermos puede tener una influencia importante en los resultados y en su interpretación (90, 112).

Por último, referente a las hormonas calciotropas, la calcitonina apenas ha sido estudiada en estos pacientes (146, 147), y por tanto no puede asegurarse aún cual es su situación en la ODH.

Más interés para la investigación etiológica que para el diagnóstico clínico rutinario pueden tener el estudio de la absorción intestinal de calcio, grasas y vitamina D; esto implica a veces la utilización de isótopos radiactivos lo que hace que sean menos asequibles a los laboratorios generales.

Existe una disminución de la absorción intestinal de calcio en los cirróticos (83, 84), más importante

cuando hay colostasis (54, 55, 78, 82, 86, 148) (incluso correlacionando con el grado de ictericia) (126) y cuando se encuentra OP (125, 135).

Valores bajos de absorción intestinal de vitamina D han sido descritos en enfermos con CBP y otras hepatopatías colostáticas (59, 63, 64, 69), mientras que en la cirrosis alcohólica y en el alcoholismo crónico los resultados no son tan uniformes, presentando con frecuencia valores normales (25, 65, 152)).

Diversos métodos empleados para el estudio de la absorción intestinal de grasas muestran que existe un alto porcentaje de malabsorción en enfermos con hepatopatías crónicas (60, 65, 104).

Las determinaciones bioquímicas, hormonales y biocinéticas descritas hasta ahora nos proporcionan información sobre las alteraciones metabólicas que pueden conducir a la aparición de enfermedad ósea. Pero para el diagnóstico de la existencia de ODH hemos de recurrir a las técnicas de medición de masa ósea, invasivas o no invasivas.

Hace años la radiología convencional de la columna vertebral era prácticamente el único método no invasivo, asequible de forma rutinaria para valorar la masa ósea, y es relativamente poco sensible, necesitando pérdidas del 30 - 35% para que puedan detectarse por este método. Cuando se llega a estos niveles de disminución de masa ósea aparecen unos signos radiográficos

característicos en los cuerpos vertebrales: en primer lugar hay una desaparición de las trabéculas horizontales de las vértebras, presentandose éstas menos densas y resaltando los platillos superior e inferior; posteriormente aparece una estriación vertical por hipertrofia de las trabéculas verticales, y por último, cuando dichas trabéculas óseas no pueden soportar las presiones a que están sometidas, la vértebra se deforma y los platillos se hunden. Si el hundimiento vertebral es central la vértebra adquiere un aspecto bicóncavo (vértebra bicóncava o "en diablo"); cuando el colapso es anterior la vértebra se acuña (vértebra "en cuña"), y, finalmente, si la vértebra se fractura observamos en la radiografía un aplastamiento global de la misma (vértebra "en galleta"). Todos estos signos son característicos de la OP, y han sido observados con relativa frecuencia en cirróticos y en alcohólicos (87, 128, 140, 144).

En la OM la densidad ósea radiográfica suele ser normal o muestra un aspecto difuminado, y a nivel de la columna vertebral se aprecia una falta de resalte de los platillos vertebrales; pero el signo casi patognomónico de la OM son las denominadas líneas o fisuras de Looser-Milkman (o pseudofracturas) que son soluciones de continuidad rectilíneas y estrechas a nivel de la cortical del hueso y perpendiculares a la superficie perióstica, que no se extienden a todo el diámetro óseo ni producen desplazamientos, y suelen localizarse a

nivel de cinturas escapular y pelviana y en los extremos de los huesos largos. Estos hallazgos típicos de OM que son frecuentes en niños con enfermedades hepáticas congénitas o adquiridas (131, 132), han sido raramente descritos en cirróticos adultos y no se han encontrado en los alcohólicos crónicos (56, 69).

La radiología convencional tiene dos grandes inconvenientes para evaluar la pérdida de masa ósea: no es un método cuantitativo y se requieren grandes pérdidas para que pueda detectarse la desmineralización ósea. En los últimos 20 años se han desarrollado una serie de técnicas no invasivas destinadas a cuantificar con mayor precisión la masa ósea que incluyen: la radiogrametría, la fotodensitometría radiográfica, la absorciometría fotónica simple y la doble (isotópica o radiográfica), la tomografía computarizada, y el calcio corporal total por activación de neutrones (154 - 156).

La radiogrametría ha sido muy utilizada por ser una técnica asequible y sencilla. Cuantifica hueso cortical y la medición se realiza en el punto medio del segundo metacarpiano, utilizando una radiografía de la mano y un instrumento de precisión (lupa o calibrador). Las mediciones básicas son la anchura total, incluyendo las dos corticales, y la anchura del espacio medular y a partir de ellas pueden calcularse diversos índices metacarpianos (156 - 158).

La fotodensitometría radiográfica es poco utili-

zada y se basa en la comparación de densidades óseas radiográficas con patrones estandarizados (154).

En la absorciometría fotónica simple (AFS) y la doble (AFD) la cuantificación de la masa ósea se basa en el principio de atenuación o absorción de radiaciones ionizantes por el hueso. La simple se utiliza para la medición de masa ósea en lugares con pocos tejidos blandos (extremo distal del radio, calcáneo, etc.) y el isótopo emisor suele ser el Iodo-125. La absorciometría doble se introdujo para la medición de hueso trabecular a nivel de columna lumbar (también cuello femoral o masa ósea total), que tiene el inconveniente de la interferencia de los tejidos blandos, lo cual se obvia utilizando una fuente doble, con dos isótopos, o con un solo isótopo que tenga dos picos energéticos de emisión de radiación, como ocurre con el Gadolinio-153 (159). Muy recientemente se han desarrollado técnicas de absorciometría doble con fuentes de Rayos X que proporcionan mejor calidad de imágenes y una mayor precisión en la medida.

La tomografía computarizada, de energía simple o doble, es también un método preciso y tiene además la ventaja de poder seleccionar una zona de la vértebra (por ejemplo, el cuerpo vertebral) para la medición. No obstante, es más caro, complicado y la radiación recibida por el paciente es elevada (156, 160).

El calcio corporal total por análisis de activa-

ción de neutrones es una técnica de coste elevado, poco disponible y con una alta dosis de radiación, por lo que sólo se utiliza prácticamente en la investigación (154).

Actualmente, la AFD y la tomografía computarizada son las metodologías disponibles más valiosas ya que cuantifican la masa ósea a nivel de la columna vertebral y de la cadera, localizaciones más afectadas en la OP.

En la Tabla 5 se comparan los diversos métodos no invasivos de medición de masa ósea.

Muchos de estos métodos se han aplicado al estudio de la ODH.

Por radiogrametría, diversos grupos de investigadores como el de EPSTEIN, KATO, DICK y SHERLOCK (161, 162), el de STELLON, DAVIES, COMPSTON y WILLIAMS (96, 128), el de MATLOFF y cols. (125), y otros españoles como el de RICO y cols. (163) y el de HERNANDEZ y cols. (164), han encontrado valores bajos de los índices metacarpianos en sujetos con distintos tipos de hepatopatías crónicas al compararlos con sujetos sanos, con una frecuencia de osteopenia, según RICO y cols., cercana al 40%.

La AFS ha sido también utilizada por distintos autores que han referido valores bajos de masa ósea en enfermos con CBP (125, 126) y otras enfermedades hepáticas (96, 128).

Recientemente, mediante la AFD y la tomografía

<u>TECNICA</u>	<u>LUGAR DE MEDICION</u>	<u>HC : HT</u>	<u>EXACTITUD</u>	<u>PRECISION</u>	<u>RADIACION*</u>
RADIOGRAMETRIA	Metacarpio	99:1	?	2%	5-8
DENSITOMETRIA RADIOGRAFICA	Metacarpio	99:1	?	5%	5-8
ABSORCIOMETRIA FOTONICA					
SIMPLE	Radio: distal	75:25	1%	1-2%	5
	Radio: ultradistal	40:60	?	2-4%	5
	Calcáneo	10:90	?	2-4%	5
DOBLE	Columna: L ₂ -L ₄	35:65	1-3%	1-3%	5-15
	Cuello femoral	75:25	?	2-4%	5-15
	Esqueleto total	80:20	2-4%	2-4%	10-40
ABSORCIOMETRIA RAYOS X	Columna: L ₂ -L ₄	35:65	1%	1%	3
TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA					
MONOENERGETICA	Cuerpo vertebral	5:95	5-15%	1-3%	300-750
BIENERGETICA	Cuerpo vertebral	5:95	3-5%	3-5%	500-750
ACTIVACION NEUTRONICA	Esqueleto total	80:20	10%	2-3%	2000

TABLA 5. Comparación de las técnicas no invasivas para la cuantificación de la masa ósea. (Modificado de CHESTNUT, 1989).

* Radiación en mrem. HC:HT = proporción de hueso cortical y hueso trabecular.

computarizada se han obtenido resultados similares en estos enfermos (87, 165).

Por lo que respecta a los alcohólicos, estudios realizados con radiogrametría, AFS, AFD, espectrofotometría de rayos X y tomografía computarizada, muestran que aunque suelen tener valores casi normales de masa ósea cuando se valora hueso cortical, tienen valores bajos si se mide hueso trabecular (110, 112, 137 - 139, 144).

Definitivamente será la biopsia ósea realizada sobre cresta iliaca, con marcaje previo con tetraciclinas y procesada sin descalcificar como ya hemos descrito, y calculando los parámetros estáticos y dinámicos ya referidos, la que nos proporcionará una mayor información y un mejor diagnóstico de la enfermedad ósea metabólica de los alcohólicos y los cirróticos. El hecho de ser un método cruento, de requerir un procesamiento y aparatajes especiales y la valoración por un patólogo familiarizado con la técnica, hacen que sea menos asequible que los métodos incruentos antes descritos. No obstante, dado su gran valor diagnóstico, ha sido utilizada en la investigación de la ODH por diversos grupos de autores, sobre todo para diferenciar la OM y la OP, lo cual entraña mucha dificultad con los métodos no invasivos (54, 87, 127 - 130).

6) TRATAMIENTO

El tratamiento de la ODH no está definitivamente resuelto. Es lógico pensar que si los hallazgos histológicos óseos son diversos, OP y OM, el tratamiento varíe en uno y otro caso. Además muchos autores atribuyen un origen multifactorial a esta enfermedad ósea, por tanto, todas las medidas encaminadas a evitar estos factores patogénicos deben reportar un beneficio terapéutico o constituir una adecuada profilaxis de la ODH.

Así muchos autores señalan que estos enfermos deben realizar una dieta equilibrada, con aportes adecuados de calcio, fósforo y magnesio, y de vitaminas. Deben evitar las bebidas alcohólicas, el tabaco y la inmovilización, y si es posible realizar un ejercicio físico moderado, y muy importante, que tengan una exposición solar adecuada (14).

Evitar en lo posible fármacos como los corticoides, la colestiramina y los diuréticos será también beneficioso para el tejido óseo de estos enfermos.

Todas estas medidas tienen un valor profiláctico pero por sí solas no revierten la enfermedad ósea de los cirróticos. Muchos de estos pacientes han sido tratados con vitamina D, con diferentes esquemas terapéuticos, pero no existen evidencias claramente objetivas de los beneficios de este tratamiento.

La vitamina D tiene acciones terapéuticas que pueden resultar útiles en estos pacientes, mejorando la absorción intestinal de calcio, normalizando los niveles séricos de sus metabolitos, y disminuyendo la tasa de resorción ósea (76, 86, 88, 169); y muchos autores coinciden en afirmar que el origen de la OM en los cirróticos es un déficit de vitamina D, por tanto ésta debe mejorar si el déficit se corrige.

Diversos trabajos han demostrado una buena respuesta clínica e histológica de la OM en cirróticos tratados con vitamina D; el problema es la elección del metabolito a utilizar, la vía de administración y la dosis necesaria para obtener mayor eficacia terapéutica (14).

En la Tabla 6 se presentan los resultados de varios estudios con diferentes pautas de tratamiento (53, 59, 88, 122, 125, 126, 143, 161, 166 - 168); como puede observarse los enfermos con OM responden en general bien al tratamiento con distintos metabolitos de la vitamina D. En cualquier esquema terapéutico con esta vitamina deben monitorizarse periódicamente la calcemia, fosfatemia y calciuria, y a ser posible los niveles séricos de 25-OH-D3, para evitar la toxicidad (14).

Por lo que respecta a la OP en la ODH, así como no está tan claro el papel de un déficit de vitamina D en su patogenia, tampoco se ha podido demostrar un beneficio terapéutico al tratar a estos sujetos con dicha

AUTOR y AÑO	METABOLITO de la Vit. D, DOSIS y VIA	TTO. (meses)	Nº PACIENTES, HISTOLOGIA y RESPUESTA al TRATAMIENTO
LONG, 1978	Vit. D2, 100000 UI/IM/mes	12-72	16 - OP y OM. No Respuesta
LONG, 1978	1,25-(OH)2-D3, 15 µg/IM/mes	1-5	1 - OM. Curación
			3 - OM. Mejoría
			4 - OP. No Respuesta
COMPSTON, 1979	25-OH-D3, 50 µg/oral/día	5-12	2 - OM. Curación
	Vit. D2, 150000 UI/IM/semana	6-13	2 - OM. Curación
COMPSTON, 1979	1-alfa-OH-D3, 2 µg/oral/día	6	1 - OM. Curación
REED, 1980	25-OH-D3, 100-200 µg/oral/día	6-8	4 - OM. Curación
			1 - OM. Mejoría
			6 - OP. No Respuesta
MATLOFF, 1982	25-OH-D3, 40-120 µg/oral/día	12	8 - OP. No Respuesta
HERLONG, 1982	25-OH-D3, 100 µg/oral/día	12	12 - OP. No Respuesta
EPSTEIN, 1982	Vit. D2, 100000 UI/IM/mes	14	21 - OP. No Respuesta
	Vit. D2 (igual dosis) + Gluconato Ca oral	14	17 - OP. No Cambios
	Vit. D2 (igual dosis) + Hidroxiapatita oral	14	15 - OP. Mejoría
DAVIES, 1983	Vit. D3, 400-4000 UI/oral/día	17	3 - OM. Curación
CUTHBERT, 1984	Vit. D2, 100000 UI/IM/mes	6	7 - ASRO. Mejoría
MOBARHAN, 1984	Vit. D2, 50000 UI/oral/ 2-3 en semana	6-12	6 - OP. Mejoría
	25-OH-D3, 20-50 µg/oral/día	6-12	6 - OP. Mejoría

TABLA 6. Respuestas al tratamiento con Vitamina D en pacientes con Osteodistrofia Hepática, según diversos autores. (Referencias bibliográficas en el texto).

OP = Osteoporosis. OM = Osteomalacia. ASRO = Aumento de superficies de reabsorción ósea.

vitamina, obteniendo unos resultados muy pobres o nulos la mayoría de los autores (53, 122, 125, 126, 166) (ver Tabla 6).

En el caso de que la OP de estos sujetos fuera de "alto turnover", como han sugerido algunos autores como ARNAUD (127), ciertas medidas terapéuticas, como dosis bajas de vitamina D (para mantener niveles séricos normales) más suplementos de calcio oral podrían ser útiles y así parecen confirmarlo algunos estudios al respecto (143, 161). En cualquier caso, en los cirróticos con OP las medidas profilácticas comentadas previamente cobran mayor importancia mientras se investigan otras posibilidades terapéuticas.

Tratamientos con agentes útiles en la OP postmenopáusica o involutiva tales como la calcitonina, flúor, difosfonatos, etc. no han sido ensayados en estos enfermos y se desconoce su posible utilidad en la ODH.

En lo relativo a la OP de los sujetos con etilismo crónico son válidas las mismas consideraciones terapéuticas de la ODH, por supuesto con especial énfasis en el abandono del alcohol y la realización de un régimen de vida y alimentación con suplementos vitamínicos y minerales adecuados (108).

HIPOTESIS DE TRABAJO

La cirrosis hepática y el alcoholismo crónico son dos condiciones patológicas de elevada incidencia, estando la segunda etiológicamente relacionada con la primera. En ambas está ampliamente demostrado que puede producirse, como complicación, una afectación ósea, que en el caso de la cirrosis se ha denominado Osteodistrofia hepática (ODH).

El tipo de enfermedad ósea metabólica que aparece en los enfermos cirróticos no es siempre la misma, habiéndose descrito fundamentalmente dos: la Osteomalacia (OM) y la Osteoporosis (OP). La incidencia de una u otra presenta grandes variaciones según los distintos autores y según el país donde se realizó el estudio (68).

Por otra parte, la etiopatogenia de la ODH no está suficientemente aclarada, pensando la mayoría de los autores que es multifactorial. No obstante, se ha venido dando una gran importancia a las posibles alteraciones del metabolismo de la vitamina D, con un déficit de la misma, como una de las causas fundamentales de esta osteodistrofia. Así la mayoría de los trabajos se han polarizado hacia el estudio de la vitamina D y en gran parte han sido realizados en enfermos con hepatopatías colostáticas (sobre todo la Cirrosis Biliar Primaria -CBP-), en detrimento del resto de las enfermedades hepáticas crónicas y de la valoración de otros factores

moduladores del metabolismo fosfo-cálcico (PTH, Calcitonina, etc.) y de otros posibles mecanismos patogénicos.

Hasta ahora se admitía, en general, que un déficit de vitamina D estaba en relación con la aparición de OM en estos sujetos y ocurría frecuentemente en las hepatopatías colostáticas, siendo la etiología de la OP más difícil de explicar y probablemente multifactorial. Pero en los últimos años cada vez son más los autores que encuentran que es la OP la enfermedad ósea predominante en los cirróticos, con independencia de que tengan una hepatopatía colostática o hepatocelular, con lo que la controversia etiológica y anatomopatológica sigue existiendo en la actualidad.

En nuestro país los trabajos existentes sobre la ODH han estudiado sólo aspectos parciales de la enfermedad (83, 84, 163, 170, 171). Recientemente han aparecido nuevos trabajos de grupos españoles, como los de GUAÑABENS y cols. (134, 135) y los de HERNANDEZ y cols. (164, 165, 172), que muestran que en nuestro medio el tipo de patología metabólica ósea que más frecuentemente se asocia a las hepatopatías es la OP, con una incidencia cifrada por SUAREZ y cols. (173) cercana al 53%.

Dado que la cirrosis y el alcoholismo son enfermedades muy frecuentes, en las que la enfermedad ósea metabólica puede empeorar la calidad de vida, y en vista de la controversia existente respecto a la etiología, las variaciones geográficas en su incidencia y el tipo

de osteopatía originado, y los escasos estudios realizados en nuestro medio, hemos creído de gran importancia realizar el presente trabajo.

Nos planteamos llevar a cabo un estudio clínico, radiográfico y de cuantificación de la masa ósea, así como analizar el estado del metabolismo fosfo-cálcico mediante la determinación de parámetros bioquímicos, hormonales y estudios de absorción intestinal, en cuatro grupos de sujetos:

1.- Personas sanas.

2.- Pacientes con Hepatitis Agudas.

3.- Pacientes con Alcoholismo Crónico, sin hepatopatía.

4.- Pacientes con Cirrosis Hepática, de distintas etiologías y con diferentes grados de afectación.

Con ello pretendemos:

- Conocer la incidencia de enfermedad ósea metabólica en cirróticos y alcohólicos en nuestro medio, y su grado de severidad.

* Conocer las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico que presentan estos pacientes y valorar su importancia etiológica relativa.

- Establecer los posibles mecanismos patogénicos de la enfermedad ósea en relación con el tipo de enfermedad hepática y sus grados evolutivos.

MATERIAL Y METODOS

A) MATERIAL: SUJETOS

Hemos estudiado un total de 212 sujetos, 206 hombres y 6 mujeres, distribuidos en los siguientes grupos:

1.- GRUPO CONTROL: Constituido por 88 hombres con edades comprendidas entre 21 y 76 años (media de 45 años). Ninguno de ellos tenía enfermedad hepática, endocrina, renal, digestiva o metabólica ósea; la mayoría no consumía bebidas alcohólicas y ninguno tomaba más de 30 gramos de etanol al día, y no estaban realizando ningún tratamiento con fármacos que pudieran influir de algún modo el metabolismo fosfo-cálcico.

Este grupo fue utilizado para la obtención de los valores normales de masa ósea, y a 15 de estos sujetos, con edades entre 45 y 69 años (media de 55 años), se les realizó el protocolo de estudio completo.

2.- GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS AGUDAS: Integrado por 12 personas (6 hombres y 6 mujeres), cuyo rango de edad fue de 19 a 57 años (media de 31 años). Estos pacientes cumplían las mismas condiciones que los del grupo anterior, excepto que padecían una hepatitis aguda infecciosa. El virus A fue la causa en dos casos, el virus B en siete casos, la hepatitis no A no B en dos casos, y el virus B más la partícula delta en un

caso. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de adicción o consumo de drogas. Dos de las mujeres eran postmenopáusicas, sin síntomas ni evidencias de OP.

3.- GRUPO DE PACIENTES CON ALCOHOLISMO CRONICO: Constituido por 49 varones de edades comprendidas entre 24 y 66 años (media de 43 años), con un consumo de etanol diario superior a 100 gramos, por un periodo igual o mayor de 5 años, que presentaban un volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) y/o valores de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) elevados (174), y que no tenían síntomas ni signos exploratorios ni analíticos de hepatopatía. Todos ellos procedían de la consulta de deshabituación del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla.

De estos 49 pacientes, en 12 de ellos (edades entre 24 y 66 años, media de 43) se realizó el protocolo de estudio completo, y en los 37 restantes se estudió solamente la masa ósea.

4.- GRUPO DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA: Formado por 63 enfermos varones con edades comprendidas entre 26 y 76 años (media de 53 años), procedentes de los Servicios de Aparato Digestivo y de Medicina Interna del Departamento de Medicina del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, que estaban diagnosticados de Cirrosis Hepática por criterios clínicos y analíticos y con un periodo de evolución desde el diagnóstico que osciló entre 1 y 12 años ($\bar{X} \pm DS = 3.9 \pm 2.9$).

De estos 63 pacientes, 43 tenían realizada biopsia hepática que confirmaba el diagnóstico y tipo de cirrosis y sólo a éstos se les realizó el protocolo de estudio completo. En los 20 casos restantes se cuantificó la masa ósea.

Los 43 pacientes cirróticos con biopsia hepática fueron a su vez divididos en los siguientes subgrupos:

a) Cirrosis De Origen Etílico, Sin Ascitis: Con 17 casos, de edades entre 33 y 74 años (media de 53), y con un periodo medio de evolución de 4 años.

b) Cirrosis De Origen No Etílico, Sin Ascitis: Con 14 casos, de edades entre 41 y 72 años (media de 57) y un promedio de 4.8 años de evolución.

c) Cirrosis Con Ascitis, De Cualquier Origen: Con 12 casos y con edades entre 26 y 74 años (media de 52). En este grupo el número de años de evolución promedio fue de 5.5.

En la Tabla 7 se resumen las características de los distintos grupos del estudio.

Todos los individuos fueron informados del propósito del trabajo, participando voluntariamente en el mismo y obteniendo su consentimiento previo para la realización.

B) METODOS

1) PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Como ya hemos especificado antes, a 82 de las 212 personas incluídas en el estudio se les realizó el protocolo completo que consistió en:

- Historia clínica digestiva, valoración de antecedentes hepáticos e ingesta de etanol, exclusión de otras enfermedades que pudieran alterar el metabolismo fosfo-cálcico, encuesta sobre el régimen de vida habitual (exposición solar, ejercicio, etc.) y alimentación (calcio y vitamina D), antecedentes o síntomas actuales de enfermedad ósea (dolores, fracturas, deformidades), y tratamientos farmacológicos a que estaban sometidos.

- Exploración física, con especial atención a signos de hepatopatía crónica y a la presencia de ascitis.

- Estudios radiográficos convencionales de columna vertebral dorsal y lumbar en proyecciones anteroposterior y lateral; de pelvis y escápulas en proyección anteroposterior; y de la mano derecha en posición palmo-placa con una distancia foco-placa de 1 metro. Estas radiografías se utilizaron para valorar signos de OP y de OM, y para cuantificar mediante radiogrametría la masa

ósea cortical metacarpiana.

- Valoración de la masa ósea mediante Absorciometría Fotónica Doble (AFD), a nivel de la columna lumbar, midiendo la región formada por las vértebras L2 a L4. Se exigió la ausencia de calcificaciones extraóseas (osteofitos, calcificaciones aórticas, etc.) para evitar falsas estimaciones de la masa ósea.

- Estudios analíticos, hormonales y pruebas de absorción intestinal de calcio, lípidos y vitamina D. Para ello, tras el periodo de ayuno nocturno, a las 8 horas a.m., se extrajeron muestras de sangre venosa que en parte fueron inmediatamente enviadas a los laboratorios centrales de Hematología y Bioquímica del Hospital para la determinación de: hematocrito, VCM, estudio de coagulación, valores séricos de calcio, fósforo, magnesio, creatinina, albúmina, proteínas, enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), bilirrubina, fosfatasa alcalina, triglicéridos, alfa-fetoproteína, y marcadores serológicos de las hepatitis A y B. Otras muestras se utilizaron para la determinación (en nuestro laboratorio de la Unidad de Metabolismo Oseo) de los valores séricos de calcio iónico, calcitonina, PTH, osteocalcina, 25-OH-D y 1,25-(OH)₂-D₃.

Tras esta primera extracción, se administró a cada individuo una dosis oral de 10 μ Ci del isótopo Calcio-45 (Ca-45) disuelta en 200 cc. de agua destilada con 200 mg. de Cloruro Cálcico como "carrier", y se

extrajeran muestras de sangre a los 40, 80, 120 y 180 minutos para la valoración de la absorción intestinal de calcio.

Dos horas después de la administración del Ca-45, se les dió un desayuno consistente en una emulsión de grasas (25 g. de mantequilla y 25 g. de margarina) en 200 cc de leche, con sacarina como edulcorante, y simultáneamente se administró una dosis oral de 10 μ g. por Kg. de peso corporal de 25-OH-D3 (Hidroferol de Laboratorios Juventus), extrayendose nuevas muestras de sangre a las 2, 3 y 5 horas para el estudio de la absorción intestinal de lípidos y de vitamina D.

Todas estas muestras sanguíneas fueron mantenidas a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos, y el suero obtenido fue procesado en función del parámetro que se quería evaluar. Para la valoración de la absorción de Ca-45 se utilizó inmediatamente; para el estudio de la absorción de lípidos se almacenó a 4°C hasta el día siguiente que se cuantificaron los triglicéridos, y para los restantes estudios (calcio iónico, hormonas calciotropas, absorción de vitamina D y osteocalcina) se almacenó a -20°C hasta el momento del ensayo.

- Por último, cada paciente recogió orina de 24 horas que, tras medir el volumen total, fue remitida al laboratorio de Bioquímica para la determinación de calcio, fósforo y creatinina.

En las demás personas (130 de las 212), que no fueron sometidas a este protocolo, sólo se estudió la masa ósea en columna lumbar (L2-L4) por AFD, con las exigencias previamente descritas.

2) METODOS ANALITICOS

VALORACION CLINICA

Para valorar los datos obtenidos de las encuestas, historia clínica y exploración realizadas a los sujetos del estudio, utilizamos los siguientes métodos:

- La ingesta de etanol se calculó en gramos/día utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Gap} = \frac{C \times G^{\circ} \times 0.8}{100}$$

donde Gap significa gramos de alcohol puro, C la cantidad de una bebida alcohólica determinada expresada en ml., G° la graduación de etanol de dicha bebida, y 0.8 es la densidad del etanol (175). El tiempo de ingesta de bebidas alcohólicas lo relacionamos con la cantidad ingerida diariamente mediante el valor obtenido del siguiente cálculo:

Alcohol ingerido (g/día) x Años de Ingesta / 10 .

- La exposición solar habitual se valoró con una puntuación de 1 (baja) a 4 (alta), y el grado de

ejercicio diario se puntuó de 0 (reposo) a 6 (trabajo fuerte). Las cantidades ingeridas diariamente de vitamina D y calcio se calcularon de forma aproximada, dadas las dificultades que entraña una encuesta alimentaria, en función de la ingesta habitual de alimentos tales como huevos, mantequillas y margarinas, hígado, pescados grasos, leche y derivados lácteos, utilizando las Tablas de Composición de Alimentos de los Laboratorios ALTER (publicadas en 1971).

- Los pacientes con cirrosis hepática fueron clasificados, además de en los grupos ya mencionados, por grados evolutivos utilizando para ello la clasificación de CHILD-TURCOTTE, que distingue los Grados A, B y C, según la puntuación obtenida en función de los valores de bilirrubina y proteínas séricas, y del estado de nutrición, ascitis y encefalopatía (176).

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS Y DE MASA OSEA

- Las radiografías de pelvis y escápulas se utilizaron para la búsqueda de signos de OM (líneas de Looser-Milkman).

- En las radiografías AP y L de columna vertebral dorsal y lumbar se estudiaron los signos previamente descritos de OP, y cuantificamos el grado de afectación vertebral utilizando el método descrito por MEUNIER y modificado por RICO (177) que consiste en asignar una

puntuación a cada una de las vértebras comprendidas entre D8 y L4 ambas inclusive. Para asignar dicha puntuación nos basamos en los criterios de fracturas vertebrales descritos por el grupo de AVIOLI (160). Nosotros asignamos 1 punto a la vértebra normal, 2 puntos si tenía una fractura en cuña o bicóncava de grado I (altura anterior o central de la vértebra del 20 al 40% menor que su altura posterior), 3 puntos si tenía una fractura en cuña o bicóncava de grado II (altura anterior o central de la vértebra del 40 al 60% menor que su altura posterior), y 4 puntos si tenía una fractura en cuña o bicóncava de grado III (altura anterior o central del 60% o más menor que su altura posterior) o si tenía una fractura por compresión (pérdida de más del 15% de la altura posterior de la vértebra respecto a la altura posterior media de las vértebras contiguas, superior e inferior, si éstas están intactas).

También se utilizaron estas radiografías de columna vertebral para objetivar la existencia de osteofitos, de aplastamientos vertebrales y de calcificaciones de la aorta lumbar, a nivel de las vértebras L2 a L4, ya que estas circunstancias influyen en los resultados de la cuantificación de masa ósea por AFD.

- Valoramos la masa ósea cortical por radiogrametría siguiendo el método habitual descrito y utilizado por diversos autores (157, 158, 178, 179). Realizamos una radiografía de la mano derecha, en posición palmo-

placa y con una distancia foco-placa de 1 metro. Algunos autores utilizan la mano no dominante, casi siempre la izquierda (179), pero los estudios realizados en pacientes con hepatopatías (161 - 163) cuantifican la masa ósea cortical en la mano derecha. Por esto nosotros utilizamos también la mano derecha, y además comprobamos con 32 casos en los que dispusimos de radiografías de las dos manos la no existencia de diferencias significativas en los valores de una mano respecto a la otra.

En el punto medio del segundo metacarpiano medimos con lupa y una regla de precisión (con divisiones de 0.5 mm) la anchura total (D) y la anchura medular (d) y calculamos la anchura cortical (D - d) y el porcentaje de área cortical según la fórmula de GARN (158):

$$PCA = \frac{D^2 - d^2}{D^2} \times 100 .$$

- La determinación de la masa ósea a nivel de columna lumbar mediante AFD se realizó con un densitómetro modelo NOVO BMC LAB 22 A, el cual utiliza como fuente radiactiva el isótopo Gadolinio-153, con la emisión de dos picos energéticos, de 44 y de 100 Kev (156, 159). El contenido mineral óseo (BMC) es obtenido directamente por la suma de los valores de cada una de las vértebras de L2 a L4 y expresado, después de la calibración, en unidades de gramos de hidroxapatita (gHA). La densidad mineral ósea por área (BMD) es calculada mediante el

sistema NOVO SOFTWARE CALC LC y expresada como gramos de hidroxiapatita por centímetro cuadrado (gHA/cm²). La reproducibilidad del método para el BMD fue "in vivo" del 2.7% e "in vitro" del 2.01%.

ESTUDIOS DE ABSORCION INTESTINAL

- Para el estudio de la absorción intestinal de calcio se han descrito diversos métodos que utilizan distintos isótopos, a veces simultáneamente dos isótopos (oral e IV), y en los que la actividad se mide en muestras diversas (plasma, orina, heces, corporal total, etc.) y los cálculos de los resultados se realizan de formas diferentes, a veces utilizando fórmulas complejas (180 - 187).

Nosotros hemos escogido el método descrito por BHANDARKAR y cols. en 1961 (188) y concretado por AVIOLI y cols. (189, 190), que se ha denominado método de la radiactividad del suero o método del pico de máxima radiactividad del suero, ya que es sencillo de realizar, y como afirman RODRIGUEZ DE QUESADA en su Tesis Doctoral (191) y otros autores (182, 184, 186, 192) es un método realmente factible para comparar pacientes en investigaciones clínicas.

El método consistió en la administración por vía oral de una dosis de 10 µCi de Ca-45 (obtenido de la casa comercial IRE), disuelta en 200 cc. de agua

destilada con 200 mg. de Cloruro Cálccico que actúa como "carrier". La cantidad y el tipo de sal cálcica utilizada como "carrier" influye en la absorción de calcio (182, 191), nosotros elegimos el cloruro cálcico por ser el que utilizan la mayoría de los autores (188 - 191, 193 - 195), y la dosis de 200 mg. que ha sido propuesta como dosis standard (182).

Las muestras de suero obtenidas basalmente y a los 40, 80, 120 y 180 minutos tras la ingesta del Ca-45 fueron procesadas por duplicado, de la forma que describen SMITH y cols. (196): A 2 ml. de suero se le añadió 1 ml. de una solución de Oxalato Amónico 50 mM, se agitó intermitentemente durante 30 minutos y se centrifugó a 1000 rpm durante 20 minutos a una temperatura de 20°C; se aspiró el sobrenadante, y el "pellet" de Oxalato Cálccico fue disuelto con 300 μ l de Acido Clorhídrico 1 N, que se añadieron a 10 ml. de líquido de centelleo (Cocktail-22 Normascint, de Scharlau) y contado en un contador de radiación beta.

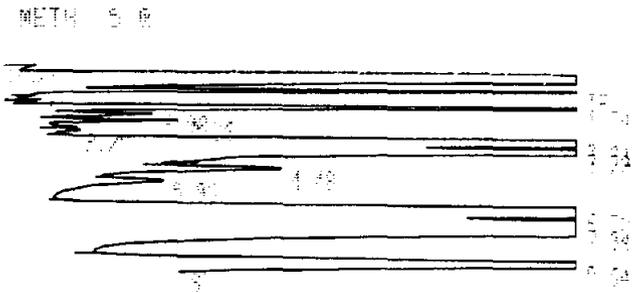
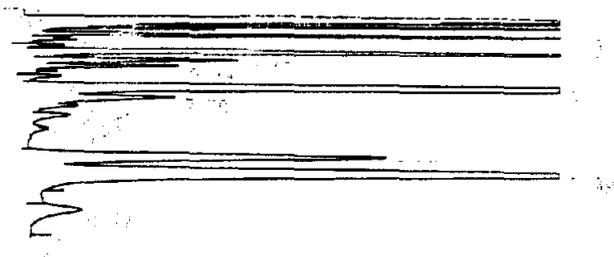
El resultado se expresó como porcentaje de la dosis total administrada, por litro de suero, y se calculó el porcentaje total de absorción en función del volumen plasmático. Dicho volumen plasmático fue calculado en las personas sanas y en los pacientes que no tenían ascitis mediante el Nomograma de DAGHER (Tablas Científicas DOCUMENTA GEIGY) (197) en función del sexo, peso corporal y edad; y en los pacientes con ascitis el

volumen plasmático se calculó mediante Albúmina marcada con el isótopo Iodo-125 (198), utilizando el Kit comercial SARI-125-A-2 de SORIN BIOMEDICA.

- El estudio de la absorción intestinal de grasas se realizó con el método denominado Test de Sobrecarga Oral de Grasas, por su facilidad, porque evita el uso de isótopos radiactivos y los inconvenientes de otros métodos (como la recolección durante varios días de las heces), y porque ha demostrado ser un test de utilidad para valorar la absorción de grasas en diversas enfermedades digestivas (199 - 202). Este método se basa en los cambios que se producen en las concentraciones de lípidos en el suero tras una sobrecarga oral de grasas (203). Consistió en la administración de una emulsión de 25 g. de mantequilla y 25 g. de margarina en 200 ml de leche, con sacarina como edulcorante.

La composición en ácidos grasos de la mantequilla y margarina utilizadas se determinó mediante cromatografía gaseosa y el resultado se muestra en la Figura 4.

En las muestras de suero obtenidas basalmente y a las 2, 3 y 5 horas de la sobrecarga oral lipídica se determinaron los triglicéridos totales por el método enzimático GPO-PAP con lectura en espectrofotómetro a una longitud de onda de 500 nm. Los resultados se expresaron como incrementos absolutos y como porcentaje de incremento respecto a los valores basales.



RUN # 77 APR 89/89 15:36:40

RT	AREA	TYPE	OR/HT	AREA%	
1.52	19733	SP	0.072	1.041	C:12:0
1.74	232	PV	0.003	0.003	
1.74	2601	SP	0.009	0.009	
2.58	152030	SP	0.001	15.501	C:14:0
2.58	24153	PV	0.142	0.002	
2.58	13569	SP	0.111	1.017	
2.58	33049	SP	0.102	0.742	
3.16	300000	PV	0.100	31.71	C:16:0
3.16	30982	SP	0.050	2.041	C:16:1
4.14	9335	SP	0.000	0.000	
4.14	8912	SP	0.071	1.011	
4.14	6004	SP	0.031	0.011	
4.14	1982	PV	0.010	0.010	C:18:0
4.14	14070	SP	0.002	0.002	C:18:1
4.14	1015	SP	0.005	0.005	C:18:2

Total Area = 5092000
 MUL FACTOR = 1.0000E+00

MANTEQUILLA

RUN # 68 APR 89/89 11:54:00

RT	AREA	TYPE	OR/HT	AREA%	
1.52	1128	SP	0.072	0.002	
1.74	235160	SP	0.093	5.011	C:14:0
2.58	15003	SP	0.170	0.102	
2.58	12301	SP	0.100	0.042	
2.58	3133	SP	0.101	0.001	
2.58	1494100	PV	0.100	23.111	C:16:0
3.16	279960	SP	0.239	5.401	C:16:1
3.16	27177	SP	0.015	0.004	
4.14	14856	SP	0.020	0.002	
4.14	700170	PV	0.071	13.700	C:18:0
4.14	1002000	SP	0.300	38.110	C:18:1
4.14	300380	SP	0.300	5.000	C:18:2

Total Area = 5092000
 MUL FACTOR = 1.0000E+00

MARGARINA

FIGURA 4. Cromatogramas de la composición de Acidos Grasos de la Mantequilla y Margarina utilizadas como sobrecarga oral de grasas para el estudio de su Absorción Intestinal.

- La absorción intestinal de vitamina D se valoró según el método descrito por STAMP (204), que también ha sido utilizado por otros autores (63, 66), consistente en la administración de una dosis oral de 10 μ g por Kg de peso corporal de 25-OH-D3 (Hidroferol, de laboratorios JUVENTUS), simultáneamente con el desayuno lipídico ya explicado. Se determinó la concentración sérica de 25-OH-D basal y a las 5 horas por RIA (ver método más adelante) y se calculó el incremento en valor absoluto y en porcentaje sobre el valor basal.

DETERMINACIONES HEMATOLOGICAS, BIOQUIMICAS Y HORMONALES

- El hematocrito y el VCM eritrocitario se determinaron según técnicas automáticas habituales del laboratorio de Hematología, con un aparato de recuento electrónico SYSMEX modelo E-4000/CS.

El Tiempo de Protrombina (TP) se determinó utilizando el método de adición de Cloruro Cálcico y Tromboplastina de cerebro de conejo, y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TPT) mediante la adición de Cloruro Cálcico y Cefalina de cerebro bovino, con los Kits comerciales PT-FIBRINOGEN y APTT respectivamente, ambos de la firma INSTRUMENTATION LABORATORY (IL) y proporcionados por IZASA.

- El calcio total, fósforo, creatinina, albúmina, proteínas totales, bilirrubina, GOT, GPT y la fosfatasa

alcalina séricos se determinaron con un autoanalizador de flujo continuo y 20 canales, modelo SMA-20 de TECHNICON. El resultado del calcio fue corregido en relación a los valores de albúmina y proteínas totales (205) utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{Ca Tc} = \text{Ca Ob} - 0.8 \times (\text{Alb} - 4.5)$$

$$\text{Ca Tc} = \text{Ca Ob} - 0.5 \times (\text{PT} - 7.5)$$

siendo Ca Tc el calcio total corregido, Ca Ob el calcio observado en mg%, Alb la albúmina en g%, y PT las proteínas totales en g%.

El magnesio sérico se midió por técnica colorimétrica a punto final, con lectura en espectrofotómetro a una longitud de onda de 600 nm, y la gammaglutamiltranspeptidasa de forma automatizada con un autoanalizador CHEM-1 de TECHNICON.

Las fracciones proteicas se cuantificaron con un proteinograma mediante electroforesis.

- El calcio y fósforo urinarios se determinaron con un autoanalizador de flujo discreto HITACHI modelo 705, y la creatinina urinaria con un TECHNICON modelo RA-XT. Se calculó el aclaramiento de creatinina (C Cr), y los parámetros del manejo renal del fósforo: la reabsorción tubular fraccional de fosfatos (TRP) y el umbral renal de fosfatos (TmPO_4/GFR) siguiendo el método y el Nomograma descritos por WALTON y BIJVOET (207).

- La alfa-fetoproteína se cuantificó por un método de enzima-inmunoanálisis, con un Kit comercial de la

casa ROCHE. También se determinaron los antígenos y anticuerpos de la hepatitis por virus B con el método de enzima-inmunoensayo con Kits comerciales de la casa ROCHE, y el antígeno delta y la serología del virus A con Kits de la firma ABBOTT.

- Las determinaciones de calcio iónico sérico se realizaron con el autoanalizador (con electrodos selectivos para calcio y pH) ICA 1, dotado con el sistema automático de acondicionamiento de las muestras TNC 1 y con el suministrador automático de precisión de anhídrido carbónico GMA 2, todos ellos de la casa RADIOMETER.

- La calcitonina sérica se determinó por radioinmunoensayo (RIA) con el Kit comercial CALCITONIN II de INCSTAR (IZASA), que utiliza: calcitonina humana sintética (1000 pg/ml) para la preparación de la curva standard, calcitonina marcada con Iodo-125, un primer anticuerpo extraído de suero de cabra inmunizada contra la calcitonina humana sintética pura y un segundo anticuerpo precipitante antisuero de cabra obtenido de asno. El límite inferior de detección fue de 15.8 pg/ml, la variación intraensayo de 12.3% y la variación interensayo de 15.7%.

- Para la determinación de PTH en suero se utilizó un ensayo inmunoradiométrico específico para la molécula intacta de 84 aa (208). Se realizó con el Kit N-TACT PTH IRMA de INCSTAR (IZASA) que utiliza: PTH humana (1-84 aa) en concentraciones de 10 a 2000 pg/ml

para la curva standard, un anticuerpo de cabra específico contra la secuencia de aa 39-84 de la PTH fijado en bolitas de poliestireno y otro anticuerpo de cabra específico para la secuencia de aa 1-34 de la PTH marcado con Iodo-125. El límite inferior de detección fue de 1.5 pg/ml, con una variación intraensayo de 10.5%.

- La osteocalcina (Bone-GLA-Protein o BGP) se cuantificó en suero mediante RIA con el Kit OSTEOCALCIN de INCSTAR (IZASA) que emplea: osteocalcina bovina (22 ng/ml) para preparar la curva standard, osteocalcina bovina marcada con Iodo-125, un anticuerpo de conejo específico contra esta osteocalcina y otro anticuerpo de cabra antisuero de conejo como precipitante. El límite inferior de detección fue de 0.4 ng/ml y la variación intraensayo de 9.7%.

- La 25-OH-D se determinó por RIA con el Kit 25-HIDROXYVITAMIN-D de INCSTAR (IZASA). El método exige una extracción previa de los metabolitos de la vitamina D del suero con acetonitrilo, seguida del RIA que utiliza: standards de 25-OH-D en concentraciones de 0.27 a 8.0 ng/ml, un anticuerpo de cabra específico contra la 25-OH-D y como trazador 25-OH-D marcado con tritio. La separación de las fracciones unida y libre se realiza con una suspensión de carbón-dextrano. El anticuerpo específico presenta reacción cruzada del 100% con 25-OH-D₂, 25-OH-D₃ y con todos los derivados dihidroxilados, excepto con el 1,25-(OH)₂-D₂ y 1,25-(OH)₂-D₃ que

es del 5% y con las vitaminas D2 y D3 que es del 10%. El límite inferior de detección fue de 0.14, equivalente a 2.94 ng/ml, la variación intraensayo fue de 8.9%, e interensayo de 13.8%.

- Finalmente, el 1,25-(OH)₂-D₃ sérico se cuantificó mediante un ensayo radioreceptor, que no requiere la realización de cromatografía líquida de alta eficacia (209 - 211), con el Kit 1,25-DIHYDROXYVITAMIN-D RRA de INCSTAR (IZASA). El método consta de una fase previa de extracción de los metabolitos de la vitamina D del suero con acetonitrilo, seguida de otra fase de purificación usando cartuchos cromatográficos de C₁₈ OH (proporcionados en el kit) y distintos solventes para eliminar lípidos, sales y pigmentos del suero, así como los metabolitos de la vitamina D que pueden interferir en el ensayo. Este utiliza: standards de 1,25-(OH)₂-D en concentraciones de 22.5 a 360 pg/ml, 1,25-(OH)₂-D marcado con tritio, y receptores de timo de ternera, realizándose la separación de la fracción libre con una suspensión de carbón-dextrano. El receptor de timo de ternera es altamente específico para 1,25-(OH)₂-D₂ y 1,25-(OH)₂-D₃, presentando una reactividad cruzada del 0.1% para la 25-OH-D₃ e inferior aún para el resto de los metabolitos de la vitamina D. El límite inferior de detección del ensayo fue de 6 pg/ml y las variaciones intra e interensayo de 9.8% y 15.3% respectivamente.

3) METODOS ESTADISTICOS

El tratamiento estadístico de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico SPSS-PC en un ordenador IBM-XT.

La comparación de variables cualitativas se realizó con el test de la Chi cuadrado. A las variables cuantitativas le aplicamos el test de distribución normal de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si seguían esta distribución.

Cuando las variables analizadas seguían una distribución normal hemos aplicado tests paramétricos. Así para comparar las medias de una variable en varios grupos hemos realizado un Análisis de la Varianza y, en el caso de obtener diferencias significativas, posteriormente los tests de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls y de Scheffe. Para comparar las medias de datos relacionados en varios grupos utilizamos el test de Análisis de Varianza de dos vías.

Con las variables que no presentaban una distribución normal se ha realizado el estudio estadístico mediante tests no paramétricos; en concreto con la prueba de Kruskal-Wallis.

Para buscar las posibles relaciones entre las variables, hemos analizado los coeficientes de correlación lineal y en caso de que existieran diferencias

significativas y la intensidad de la relación fuera elevada se calcularían las correspondientes rectas de regresión (212).

RESULTADOS

A) RESULTADOS DE VALORACION CLINICA

En las Tablas 7, 8 y 9 se presentan los resultados, para cada grupo, referentes a sus características físicas, régimen de vida y hábitos alimentarios, tiempo y grado evolutivo en los cirróticos, y síntomas de enfermedad ósea.

Por lo que respecta a los grupos sometidos al protocolo completo, los cirróticos tenían una edad comparable a la del grupo control, con la media en la sexta década de la vida, siendo los alcohólicos y los enfermos con hepatitis aguda una y dos décadas más jóvenes respectivamente. Todos estos grupos presentan una talla media equiparable, pero no ocurre así con el peso que es significativamente inferior ($p < 0.05$) en los etílicos crónicos y en los cirróticos (Tabla 7).

Los grados de exposición solar y de ejercicio físico habitual fueron parecidos en todos los grupos, excepto en los cirróticos, y sobre todo en aquellos con ascitis, que mostraron una mayor incidencia de reposo y de baja exposición a la luz del sol. No hubo diferencias en los hábitos dietéticos relativos a la ingesta de vitamina D y de calcio entre los distintos grupos (Tabla 8).

La ingesta de etanol media en el grupo control

fue de 15 g/día, la de los etílicos crónicos y los cirróticos de origen etílico de 230 g/día, de 96 g/día en los cirróticos de origen no etílico, y de 145 g/día en los cirróticos con ascitis. El tiempo de evolución de la enfermedad hepática en los cirróticos tuvo unos valores medios de 4 a 5 años según los grupos. Por grados evolutivos, según la clasificación de Child-Turcotte, los cirróticos sin ascitis pertenecían todos a los grados A o B, y los que tenían ascitis a los grados B o C, con los porcentajes que se muestran en la Tabla 9.

La existencia de síntomas de enfermedad ósea (dolores y fracturas) se presenta también en la Tabla 9. La frecuencia del síntoma dolor óseo fue similar en los grupos y subgrupos de alcohólicos y cirróticos, oscilando entre el 17% y el 29%; la prevalencia de fracturas, en cambio, fue más elevada en los alcohólicos (57%) y en los cirróticos de origen etílico (29%) que en los otros grupos de pacientes con cirrosis (14% y 8%). Estas fracturas de los alcohólicos se localizaron fundamentalmente en sitios diferentes a la columna vertebral, tales como costillas, huesos propios de la nariz, antebrazos, piernas, etc.

De los 49 pacientes con etilismo crónico, 5 tenían criterios de broncopatía crónica (EPOC), 3 eran hipertensos y 1 era diabético controlado con dieta, aunque en el subgrupo que fue sometido al protocolo de estudio completo sólo 1 de los 12 tenía EPOC. En el caso

de los cirróticos, de los 63 pacientes estudiados 5 tenían diabetes mellitus (1 en el grupo de origen etílico, otro en el de origen no etílico, 2 en el de cirróticos con ascitis, y 1 en el grupo no sometido al protocolo) que controlaban con dieta o hipoglucemiantes orales, 5 padecían EPOC y 3 eran hipertensos. En relación con su enfermedad hepática, 5 tenían diarreas ocasionales, 21 habían sufrido hemorragias por varices esofágicas y 11 habían sangrado por un ulcus péptico.

En lo referente a tratamientos farmacológicos, de los 49 pacientes alcohólicos, 10 (20%) estaban tomando recientemente vitaminas del grupo B y C, 2 (4%) tomaban ranitidina y antiácidos y 1 (2%) ranitidina sólo por molestias gástricas sin estar diagnosticados de ulcus, y 1 (2%) tomaba amiloride por hipertensión arterial. De los 63 enfermos cirróticos, estaban en tratamiento con antiácidos y ranitidina 19 (30%), 5 (8%) con antiácidos sólo y otros 5 (8%) con ranitidina sólo, vitamina K estaban recibiendo 27 (43%), lactulosa 17 (27%), y diuréticos 30 (48%) (18 espironolactona, 11 espironolactona más furosemida y 1 furosemida sólo).

B) RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS RADIOGRAFICOS Y DE MASA
OSEA

En las Tablas 10 y 11 y en las Figuras 5, 6, 7 y 8 se muestran los resultados de la valoración

radiográfica de la columna vertebral, de los índices metacarpianos y del contenido y densidad mineral óseos medidos por AFD.

Ninguno de los pacientes con hepatitis aguda ni del grupo control tenían signos radiográficos de OP en la columna vertebral; en el grupo de etílicos crónicos tenían signos de OP el 18% y en los grupos de cirróticos el porcentaje osciló entre el 14% y el 29%. La incidencia de fracturas vertebrales fue similar en los grupos de etílicos y de cirróticos, con valores del 7% al 12%. En ningún caso encontramos signos radiográficos de OM.

Los etílicos crónicos y los cirróticos, como grupos completos, tenían un PCA (Etílicos: 82 ± 8 , Cirróticos: 81 ± 9) y un BMD (Etílicos: 0.80 ± 0.11 , Cirróticos: 0.73 ± 0.09) menores, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), que los controles (PCA: 87 ± 4 , BMD: 0.86 ± 0.10), y también es significativamente menor el BMD en los cirróticos que en los alcohólicos (Tabla 10 y Figura 5).

Al comparar sólomente los pacientes de los subgrupos sometidos al protocolo completo, el PCA es significativamente menor ($p < 0.05$) en los subgrupos de cirróticos de origen no etílico (78 ± 8) y cirróticos con ascitis (78 ± 7) respecto a los sujetos sanos (87 ± 4); en los restantes subgrupos el valor del PCA es más bajo que en los controles pero sin significación estadística (Tabla 10 y Figura 6). El BMD es menor en los subgrupos de

pacientes con cirrosis hepática que en el subgrupo control, con diferencias significativas sólo en el subgrupo de cirróticos con ascitis; el subgrupo de alcohólicos crónicos tenía mayor masa ósea vertebral que los controles, pero las edades de ambos grupos no son comparables pues los alcohólicos son aproximadamente una década más jóvenes que los cirróticos (Tabla 10 y Figura 7).

Dado que la masa ósea varía con la edad, comparamos los pacientes de los distintos grupos por décadas, de la cuarta (30-39 años) a la séptima (60-69 años). Los resultados se presentan en la Tabla 11 y en la Figura 8. En ellas puede apreciarse una caída de los valores del BMD en los sujetos sanos en la sexta década, y que en todos los grupos de edad los etílicos crónicos y más aún los cirróticos tienen menor masa ósea (BMD) que los controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los cirróticos y los controles en todas las décadas y entre los etílicos y el grupo control en la cuarta década.

El BMD fue menor que 1 Desviación Standard (DS) por debajo de la media de los controles en el 57% de los cirróticos y en el 35% de los etílicos, y era inferior a 2 DS en el 19% de los cirróticos y en el 12% de los alcohólicos.

C) RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES HEMATOLOGICAS
BIOQUIMICAS Y HORMONALES

ESTUDIOS HEMATOLOGICOS

El hematocrito fue más bajo en el grupo de pacientes cirróticos (Ht^º = 39%) y especialmente en el subgrupo de cirróticos con ascitis (Ht^º = 35%) que en los demás grupos (Hepatitis agudas: 47%, Etílicos: 49% y Controles: 47%).

El valor medio del VCM en el grupo control fue de 92 μ y en el grupo de enfermos con hepatitis aguda de 90 μ , mientras que los etílicos, los cirróticos de origen etílico y los cirróticos con ascitis lo tenían elevado (99 μ , 97 μ y 97 μ , respectivamente).

En lo que respecta a los estudios de coagulación, el valor medio del TP fue normal en todos los grupos (Hepatitis Agudas: 92%, Etílicos: 101% y Controles: 98%) excepto en los cirróticos, que tenían valores bajos: del 75% al 77% en los cirróticos sin ascitis y del 62% en aquellos con decompensación hidrópica. Lo mismo sucedió con el TPT, que estaba alargado en los grupos de cirróticos (valores medios entre 32 y 34 segundos) respecto a los demás grupos (Controles: 21", Etílicos: 26" y Hepatitis Agudas: 27"). Tanto en el TP como en el TPT estas diferencias eran estadísticamente significativas.

ESTUDIOS BIOQUIMICOS

En la Tabla 12 se recogen los resultados de las determinaciones de proteínas, calcio, fósforo y magnesio séricos en los diferentes grupos del estudio.

Los niveles séricos de albúmina fueron significativamente más bajos en todos los subgrupos de enfermos con cirrosis, y sobre todo en los que tenían ascitis, respecto a los demás grupos ($p < 0.01$); en cambio los valores medios de proteínas totales eran similares en todos los grupos debido a que los cirróticos tenían niveles séricos de gamma-globulinas elevados (entre 1.7 y 2.4 mg%) respecto al grupo control (0.9 mg%).

Los resultados de calcio sérico total no son iguales si se corrigen en función de la albúmina o de las proteínas totales; así los valores fueron equiparables en el primer caso, pero encontramos diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los cirróticos y los demás grupos cuando el calcio se corrigió según el valor de las proteínas totales.

Los valores medios de fósforo sérico fueron similares en todos los grupos, y también los de magnesio, salvo en el caso de los cirróticos con ascitis que tenían un valor medio de magnesio significativamente más bajo que el del grupo control, y los enfermos con hepatitis agudas que tenían el magnesio sérico significati-

vamente ($p < 0.05$) más alto que los demás grupos (Tabla 12).

Los valores de GOT y GPT estaban elevados en el 100% de los enfermos con hepatitis aguda, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina en el 92% y la GGT en el 42%. De los cirróticos, el 53% tenían elevadas la GOT, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina, el 37% la GPT y el 30% la GGT. En los sujetos sanos estos parámetros fueron normales, y también en los etílicos excepto la GGT que en este último grupo estaba elevada en el 45% de los casos.

La alfa-fetoproteína tuvo valores normales en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Los resultados de los parámetros urinarios relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico se presentan en la Tabla 13. En todos los casos la creatinina sérica fue inferior a 1.3 mg%, con unas medias por grupos muy similares (entre 0.9 y 1.0 mg%), y con aclaramientos renales de creatinina dentro del rango normal en todos los grupos (entre 91 y 120 ml/min.).

La calciuria fue más baja en los cirróticos, a expensas del subgrupo de pacientes con ascitis, que en los controles ($p < 0.05$); la eliminación urinaria de fósforo fue menor en cirróticos y etílicos que en el grupo control ($p < 0.05$); el umbral renal de fosfatos tenía unos valores medios no diferentes entre los grupos, si bien el valor más alto lo presentaron los etílicos; este

mismo grupo tenía significativamente ($p < 0.05$) más alta la reabsorción tubular fraccional de fosfatos (TRP) que el grupo control. El índice Ca/Cr en orina de 24 horas fue más bajo en los pacientes con cirrosis y ascitis que en los demás grupos, pero sin ser significativas las diferencias (Tabla 13).

Los resultados relativos al calcio iónico, que se recogen en la Tabla 14 y en la Figura 9, muestran unos valores medios muy similares en los diferentes grupos, aunque la dispersión de los datos individuales es más amplia en los cirróticos.

Para la osteocalcina (BGP) se obtuvieron los valores más altos en los cirróticos, y los más bajos en los etílicos y en los pacientes con hepatitis aguda, con diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p < 0.05$), pero sin diferencias respecto al grupo control. Aquí también hubo una mayor dispersión de datos en los cirróticos (ver Tabla 14 y Figura 10). Agrupamos a los pacientes con cirrosis en función de los valores de osteocalcina sérica en tres grupos: baja ($<$ de 2 ng/ml), normal (entre 2 y 6 ng/ml) y alta ($>$ de 6 ng/ml), que en teoría corresponden respectivamente a situaciones metabólicas de bajo, normal y alto "turnover" óseo, y no encontramos diferencias en los resultados de los demás parámetros relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico al comparar estos tres grupos entre sí.

ESTUDIOS HORMONALES

Los resultados de la calcitonina, PTH y vitamina D se presentan en la Tabla 14 y en las Figuras 11 a 16.

La comparación de los valores medios de calcitonina sérica en los cuatro grupos no mostró diferencias, pero al separar los subgrupos de pacientes cirróticos, aquellos con cirrosis de origen no etílico tenían valores más bajos, y los cirróticos con ascitis más altos, que los del grupo control (Figura 11).

La PTH fue significativamente inferior ($p < 0.05$) en todos los grupos, excepto en el de cirróticos no etílicos, en comparación con el grupo control (Figura 12).

Considerados con independencia del mes en que se recogió la muestra de sangre para medir el 25-OH-D, los resultados obtenidos muestran los valores más altos en el grupo de pacientes con hepatitis agudas y los más bajos en los cirróticos como un solo grupo y, sobre todo, en el subgrupo de cirróticos con ascitis, aunque las diferencias entre estos grupos y el grupo control no son significativas (Tabla 14 y Figura 13).

Para ver si existía un ritmo estacional en los valores séricos de 25-OH-D, agrupamos a los pacientes según el mes de obtención de la muestra, sin tener en cuenta su patología, y comprobamos que efectivamente había variaciones estacionales, con valores significati-

vamente más altos en los meses veraniegos (Figura 14). A la vista de ésto, comparamos los valores séricos de 25-OH-D entre los distintos grupos separandolos además en dos semestres: el primero de Noviembre a Abril que son meses menos soleados, y el segundo de Mayo a Octubre donde la radiación solar es abundante. Los resultados se muestran en la Figura 15, en la que puede verse que en el semestre Noviembre-Abril todos los grupos de pacientes tienen valores de 25-OH-D inferiores a los del grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con los cirróticos como grupo y con el subgrupo de cirróticos de origen etílico (los restantes grupos tenían un número de casos muy reducido); en el semestre Mayo-Octubre el número de casos controles fue muy bajo, y no encontramos diferencias significativas entre este grupo y los demás, aunque cirróticos y etílicos tenían niveles séricos de 25-OH-D más bajos y los pacientes con hepatitis agudas más altos que los del grupo control.

Por último, también en la Tabla 14 y en la Figura 16 se muestran los resultados de la determinación de 1,25-(OH)₂-D₃ sérico en cada grupo, siendo en todos muy similares, excepto en el subgrupo de enfermos cirróticos con ascitis que tenían valores significativamente inferiores a los del grupo control ($p < 0.05$).

D) RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE ABSORCIÓN INTESTINAL DE CALCIO, GRASAS Y VITAMINA D

Los resultados de los estudios de absorción intestinal se presentan en las Tablas 15 y 16 y en las Figuras 17 a 20.

La absorción intestinal de Calcio-45 fue significativamente más baja en todos los grupos de pacientes que en el grupo control ($p < 0.05$), y fue especialmente baja en los cirróticos con ascitis ($p < 0.01$), que también presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto a otros grupos de enfermos (etílicos, hepatitis agudas y cirróticos no etílicos) (Tabla 15 y Figura 17).

Los valores basales de triglicéridos (TG) fueron muy diferentes de un grupo a otro, estando francamente elevados en los enfermos con hepatitis aguda y también, aunque en menor proporción, en los etílicos; los valores más bajos los presentaron los cirróticos no etílicos y los cirróticos con ascitis (Tabla 16 y Figura 18). La gran variación de valores basales no permite expresar las variaciones de TG tras la sobrecarga oral como porcentaje de incremento relativo al valor basal, por ello sólo comparamos los incrementos absolutos de TG a las 2, 3 y 5 horas (Figura 19), no encontrando diferencias significativas entre los grupos, aunque las curvas de

absorción fueron diferentes, y el grupo control fue el único que a las 5 horas seguía mostrando un incremento en los niveles séricos de TG.

La absorción de 25-OH-D fue parecida en todos los grupos y no hubo diferencias respecto a la del grupo control (Tabla 16 y Figura 20).

E) RESULTADOS EN LOS PACIENTES CIRROTICOS EN RELACION CON EL GRADO DE DETERIORO DE LA FUNCION HEPATICA

Clasificamos los pacientes con cirrosis, en función de la puntuación obtenida al aplicarles la escala de Child-Turcotte, en cuatro grupos: I, con 10 o menos puntos; II, de 11 a 12 puntos; III, aquellos con 13 puntos; y IV, los que tenían 14 o más puntos. Esto nos permitió comparar los resultados de diferentes determinaciones en los cirróticos en relación con el grado de deterioro de la función hepática.

En las Tablas 17, 18 y 19 y en la Figura 21 se muestran los resultados de diversos parámetros relativos al metabolismo fosfo-cálcico en los pacientes cirróticos clasificados según su función hepática.

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de calcio total corregido, de fósforo y de magnesio séricos en estos cuatro grupos, aunque los valores más bajos de magnesemia correspondieron al grupo I (aquellos con peor función hepática).

La calciuria y fosfaturia fueron también inferiores en el grupo I (Tabla 17).

Los valores de calcio iónico y osteocalcina fueron semejantes en los cuatro grupos. La calcitonina estaba significativamente elevada en los grupos con peor función hepática (I y II) respecto a los otros dos grupos. La PTH estaba más baja en el grupo I, sin ser las diferencias significativas, y los valores de 1,25-(OH)₂-D₃ eran también inferiores en el grupo I ($p < 0.05$, respecto al grupo III). Esto no guardó relación con el grado de pérdida de masa ósea, ya que tanto los resultados de PCA como de BMD fueron similares en los cuatro grupos de pacientes cirróticos (Tabla 18).

Los valores de 25-OH-D basales fueron más bajos a medida que el grado de deterioro hepático era mayor, y lo mismo ocurrió con la absorción intestinal de 25-OH-D y de Calcio-45 que fueron peores cuando la función hepática también lo era, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y IV ($p < 0.05$) en la absorción de calcio y vitamina D, y entre los grupos I y III en los valores basales de 25-OH-D (Tabla 19 y Figura 21).

F) CORRELACIONES

Las posibles relaciones entre las variables las hemos analizado en los grupos control, étlicos y

cirróticos, y también en los subgrupos, aunque en este último caso el número de datos por cada subgrupo era escaso y por tanto más difícil interpretar la existencia de correlaciones.

Analizando a todos los sujetos del estudio como un solo grupo, independientemente de su patología, hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre las variables que describimos a continuación: la edad correlacionó negativamente con el BMD ($r = -0.27$) y con el PCA ($r = -0.38$), y positivamente con la existencia de signos de OP en la radiografía de columna vertebral ($r = 0.41$); la talla correlacionó de forma positiva con el BMD ($r = 0.30$), pero no hubo correlación entre la masa ósea y el peso corporal; existía también correlación entre el BMD y el PCA ($r = 0.32$); el grado de ejercicio físico correlacionó positivamente tanto con el BMD ($r = 0.36$) como con el PCA ($r = 0.32$); el calcio sérico corregido según la albúmina mostró una correlación negativa con los niveles de PTH ($r = -0.37$); la calciuria y fosfaturia correlacionaron ambas de forma positiva con la absorción intestinal de calcio ($r = 0.40$ y 0.38 , respectivamente); y, finalmente, hubo correlación entre la absorción de calcio y los niveles de 25-OH-D ($r = 0.36$) pero no con los niveles séricos de 1,25-(OH)₂-D₃.

En el grupo formado por los 88 controles sanos existía una débil correlación negativa entre la edad y

el BMD ($r = -0.27$, $p < 0.01$), y no existió correlación del BMD con el peso corporal pero sí con la talla ($r = 0.32$, $p < 0.005$). En los 15 hombres sanos que formaban el subgrupo que fue sometido al estudio del metabolismo fosfo-cálcico no encontramos ninguna correlación entre las variables relacionadas con dicho metabolismo.

Los pacientes con etilismo crónico presentaban una correlación positiva entre el grado de OP vertebral y los años de ingesta de etanol ($r = 0.50$, $p < 0.001$), pero no con la cantidad ingerida diariamente; no hubo correlación del peso, la talla o la ingesta de etanol con los valores cuantitativos de masa ósea cortical o trabecular. Las variables relacionadas con el metabolismo fosfo-cálcico tampoco presentaron correlaciones valorables. En este grupo la edad correlacionó negativamente con el PCA ($r = -0.42$, $p < 0.01$), pero no con el BMD.

En el grupo de cirróticos también existía una correlación negativa de la edad con el PCA ($r = -0.46$, $p < 0.001$), y no con el BMD; el peso corporal y la talla no mostraron correlación significativa con los parámetros de masa ósea; la calciuria correlacionó con la absorción de calcio ($r = 0.56$, $p < 0.0001$); también correlacionaron positivamente la absorción de calcio con los niveles de 25-OH-D séricos ($r = 0.50$, $p < 0.001$), y negativamente la absorción de vitamina D con la calcitonina ($r = -0.52$, $p < 0.0005$). El grado de afectación

funcional hepática (según la puntuación de Child-Turcotte) correlacionó de forma significativa ($p < 0.001$) con la calcitonina ($r = -0.61$), con la absorción de calcio ($r = 0.39$) y con la absorción de vitamina D ($r = 0.50$). No hubo correlación de la osteocalcina (cuya síntesis es vitamina K dependiente) con el tiempo de protrombina, ni diferencias en sus valores medios entre los cirróticos tratados con vitamina K y los no tratados.

La fosfatasa alcalina correlacionó en los cirróticos con parámetros indicativos de la función hepática, tales como la bilirrubina ($r = 0.44$, $p < 0.001$), el tiempo de protrombina ($r = -0.33$, $p < 0.01$) y la albúmina ($r = -0.36$, $p < 0.01$), pero no correlacionó con los parámetros relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico.

Finalmente, destacamos que los valores de calcio iónico correlacionaron mejor, en todos los grupos, con los valores de calcio total corregido para la albúmina ("r" siempre positivo, y con una $p < 0.01$ en el grupo total y en los cirróticos), que con el calcio total corregido para las proteínas totales ("r" positivo y negativo y sin significación estadística en ningún grupo).

En la Tabla 20 se resumen las correlaciones más importantes encontradas en este estudio.

GRUPOS y SUBGRUPOS	Nº PERSONAS		SEXO	EDAD (años)	PESO (Kg)	TALLA (cm)
	TOTAL	SUBGRUPOS				
CONTROLES:						
-Grupo total	88		V	45.6 ± 15.3	74.8 ± 10.3	169.5 ± 7.4
.Protocolo completo		15		55.3 ± 7.3	79.3 ± 9.2	167.5 ± 6.3
HEPATITIS AGUDAS:						
-Grupo total	12		6-V, 6-H	31.6 ± 14.7*	65.0 ± 10.2	163.3 ± 10.2
.Protocolo completo		12				
ETILICOS CRONICOS:						
-Grupo total	49		V	43.8 ± 11.8*	68.3 ± 10.9*	167.6 ± 5.4
.Protocolo completo		12		43.2 ± 13.8*	64.7 ± 11.7*	168.3 ± 6.1
CIRROTICOS:						
-Grupo total	63		V	53.3 ± 10.9	68.9 ± 12.2*	165.1 ± 6.2
.Protocolo completo:		43		54.2 ± 11.1	69.3 ± 11.7*	165.5 ± 5.9
a) C. Etílica		17		52.9 ± 11.1	71.7 ± 13.2	166.1 ± 6.5
b) C. No Etílica		14		57.7 ± 8.7	67.2 ± 10.2*	163.1 ± 5.0
c) C. Con Ascitis		12		51.9 ± 13.3	68.4 ± 11.4*	167.3 ± 5.3

TABLA 7. Grupos del estudio y sus características. Valores expresados como Media ± Desviación Standard.

* Denota diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) de los grupos y subgrupos respecto al subgrupo control con protocolo completo. (El peso y la talla del grupo Hepatitis Agudas no se ha comparado por incluir hombres y mujeres dicho grupo).

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	EXPOSICION SOLAR			GRADº ACTIV. FISICA			INGESTA VIT.D		INGESTA CALCIO mg/día ($\bar{X} \pm DS$)
		BAJA	NORMAL	ALTA	REPOSO	NORMAL	ALTO	BAJA	NORMAL	
CONTROLES:	88									
-Prot. completo	15	0	11 73%	4 27%	0	11 73%	4 27%	10 67%	5 33%	597 ± 217
HEP. AGUDAS:	12	2 16%	5 42%	5 42%	0	7 58%	5 42%	7 58%	5 42%	694 ± 392
ETIL. CRONICOS:	49	1 2%	33 67%	15 31%	1 2%	26 53%	22 45%	35 71%	14 29%	735 ± 313
-Prot. completo	12	0	7 58%	5 42%	0	6 50%	6 50%	7 58%	5 42%	802 ± 506
CIRROTICOS:	63	13 21%	37 58%	13 21%	10 16%	42 67%	11 17%	44 70%	19 30%	747 ± 273
-Prot. completo:	43									
a) C. Etílica	17	1 6%	11 65%	5 29%	2 12%	12 70%	3 18%	9 53%	8 47%	835 ± 374
b) C. No Etílica	14	4 29%	6 42%	4 29%	2 14%	12 86%	0	11 79%	3 21%	810 ± 381
c) C. Con Ascitis	12	5 42%	6 50%	1 8%	5 42%	4 33%	3 25%	9 75%	3 25%	895 ± 351

TABLA 8. Datos clínicos de los distintos grupos del estudio. Nº de casos y, en la línea inferior, porcentaje correspondiente dentro de cada grupo.

GRUPOS y SUBGRUPOS	Nº Casos	INGESTA ETANOL		TIEMPO EVOLUC. CIRROSIS (años)	Gº CHILD-TURCOTTE			CLINICA E. OSEA	
		gr/día	gr/d x a/10		A	B	C	DOLORES	FRACTURAS
CONTROLES:	88	8 ± 13	14.4						
-Prot. completo	15	15 ± 14	24.9						
HEP. AGUDAS	12	12 ± 14	2.2						
ETIL. CRONICOS:	49	248 ± 68	600				11	28	
-Prot. completo	12	230 ± 111	496				22%	57%	
							2	8	
							17%	67%	
CIRROTICOS:	63	211 ± 117	607	4.2 ± 2.7	32	29	2	13	16
					51%	46%	3%	21%	25%
-Prot. completo:	43								
a) C. Etílica	17	230 ± 104	719	4.1 ± 2.6	10	7	0	5	5
					59%	41%		29%	29%
b) C. No Etílica	14	96 ± 80	288	4.8 ± 2.7	11	3	0	3	2
					79%	21%		21%	14%
c) C. Con Ascitis	12	145 ± 116	381	5.4 ± 3.2	0	10	2	3	1
						83%	17%	25%	8%

TABLA 9. Datos clínicos de los distintos grupos del estudio. Valores expresados como \bar{X} , como $\bar{X} \pm DS$ o como N° de casos y, en la línea inferior, porcentaje correspondiente dentro de cada grupo.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	SIGNOS DE OP EN LA C.VERT.		PUNT. DE C.V. SEGUN FRACT.		INDICES METACARP.		CONTENIDO MINERAL L2-L4	
		NO	SI	9	>9	D - d	PCA	BMC	BMD
CONTROLES:	88							42.8 ± 7.7 [^]	0.86 ± 0.10 [^]
-Prot. completo	15	15	0	15	0	581 ± 63	87 ± 4	41.5 ± 8.6	0.79 ± 0.08
		100%		100%					
HEP. AGUDAS:	12	12	0	12	0	559 ± 70	87 ± 7	38.0 ± 5.5	0.83 ± 0.10
		100%		100%					
ETIL. CRONICOS:	49	40	9	44	5	519 ± 80*	82 ± 8*	38.2 ± 6.5 ^o	0.80 ± 0.11 ^o
		82%	18%	90%	10%				
-Prot. completo	12	9	3	11	1	502 ± 99	80 ± 11	38.3 ± 8.4	0.81 ± 0.12
		75%	25%	92%	8%				
CIRROTICOS:	63					505 ± 79*	81 ± 9*	34.9 ± 6.3 ^o	0.73 ± 0.09 ^o
-Prot. completo	43								
a) C. Etflica	17	12	5	15	2	521 ± 94	82 ± 11	34.7 ± 7.7	0.74 ± 0.10
		71%	29%	88%	12%				
b) C. No Etflica	14	12	2	13	1	473 ± 77*	78 ± 8*	34.6 ± 3.9	0.74 ± 0.08
		86%	14%	93%	7%				
c) C. Con Ascitis	12	9	3	11	1	502 ± 60	78 ± 7*	34.1 ± 6.3	0.69 ± 0.09*
		75%	25%	92%	8%				

TABLA 10. Resultados de la valoración de la masa ósea y de los signos de osteoporosis (OP) en los distintos grupos, expresados como N° de casos y, en la línea inferior, porcentaje relativo al grupo, o como $\bar{X} \pm DS$. (C.V. = Columna vertebral).

^o p < 0.05, respecto al grupo control marcado con [^].

* p < 0.05, respecto al subgrupo control con protocolo completo.

GRUPOS	30 - 39 años	40 - 49 años	50 - 59 años	60 - 69 años
CONTROLES: N°Casos	17	18	17	14
BMC	44.4 ± 6.5	44.3 ± 9.8	40.2 ± 6.4	41.5 ± 9.7
BMD	0.90 ± 0.09	0.88 ± 0.13	0.80 ± 0.08	0.86 ± 0.11
ETILICOS: N°Casos	9	16	11	6
BMC	36.8 ± 6.1*	39.1 ± 5.7	34.9 ± 5.7	40.3 ± 9.6
BMD	0.79 ± 0.12*	0.81 ± 0.12	0.74 ± 0.10	0.80 ± 0.07
CIRROTICOS: N°Casos	5	17	21	14
BMC	33.2 ± 2.6*	34.2 ± 6.7*	35.8 ± 6.2*	33.8 ± 7.3*
BMD	0.71 ± 0.05*	0.73 ± 0.10*	0.72 ± 0.07*	0.71 ± 0.11*

TABLA 11. Resultados de masa ósea por Absorciometría Fotónica Doble a nivel de la columna lumbar (L2-L4), por grupos y respecto a la edad, por décadas. ($\bar{X} \pm DS$).

* p < 0.05, respecto al grupo control.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	PROT. TOT. g%	ALBUMINA g%	CALCIO TOT. CORR. ALBU. mg%	CALCIO TOT. CORR. P.T. mg%	FOSFORO mg%	MAGNESIO mg%
CONTROLES:	15	6.9 ± 0.6	4.1 ± 0.4	9.5 ± 0.4	9.6 ± 0.5	3.4 ± 0.5	2.3 ± 0.4
HEP. AGUDAS:	12	7.3 ± 0.7	4.1 ± 0.4	9.8 ± 0.7	9.8 ± 0.7	3.8 ± 0.5	2.8 ± 0.6*^
ETILICOS:	49	6.7 ± 0.5	4.2 ± 0.3	9.3 ± 0.4	9.5 ± 0.4	3.4 ± 0.7	2.2 ± 0.4°
-Prot. completo	12	6.6 ± 0.8	4.0 ± 0.4	9.5 ± 0.2	9.7 ± 0.2	3.5 ± 0.5	2.3 ± 0.4°
CIRROTICOS:	63	6.7 ± 0.9	3.2 ± 0.6*	9.6 ± 0.6	9.0 ± 0.7*	3.5 ± 0.6	2.0 ± 0.5°
-Prot. completo:	43						
a) C. Etílica	17	7.2 ± 1.0	3.3 ± 0.5*	9.9 ± 0.5	9.3 ± 0.6	3.7 ± 0.7	2.0 ± 0.4°
b) C. No Etílica	14	6.7 ± 0.6	3.4 ± 0.5*	9.4 ± 0.4	9.0 ± 0.5*	3.6 ± 0.5	2.1 ± 0.5°
c) C. Con Ascitis	12	6.4 ± 1.0	2.5 ± 0.4*	9.5 ± 0.7	8.6 ± 0.8*	3.4 ± 0.4	1.8 ± 0.6*°

TABLA 12. Resultados de los valores séricos referidos, en los distintos grupos ($\bar{X} \pm DS$).

* p < 0.05, respecto al grupo control.

° p < 0.05, respecto al grupo marcado con ^.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	CREATININA mg%	CALCIURIA mg/24 h.	FOSFSTURIA mg/24 h.	TmPO4/GFR mg%	TRP %	IND. Ca/Cr
CONTROLES:	15	1.0 ± 0.2	206 ± 93	813 ± 330	3.2 ± 0.8	86 ± 6	0.12 ± 0.04
HEP. AGUDAS:	12	0.9 ± 0.1	140 ± 58	711 ± 307	3.5 ± 0.8	86 ± 6	0.12 ± 0.05
ETILICOS:	12	0.9 ± 0.1	112 ± 82	378 ± 154*	3.8 ± 0.8	92 ± 4*	0.10 ± 0.07
CIRROTICOS:	43	0.9 ± 0.3	150 ± 101*	585 ± 249*	3.5 ± 0.8	87 ± 6	0.12 ± 0.07
a) C. Etílica	17	1.0 ± 0.3	160 ± 100	558 ± 212*	3.5 ± 0.9	87 ± 6	0.12 ± 0.07
b) C. No Etílica	14	0.9 ± 0.2	188 ± 118	693 ± 245	3.5 ± 0.8	87 ± 5	0.14 ± 0.08
c) C. Con Ascitis	12	0.9 ± 0.3	91 ± 52*	494 ± 273*	3.5 ± 0.9	88 ± 8	0.08 ± 0.05

TABLA 13. Resultados de Creatinina sérica y parámetros urinarios en los distintos grupos ($\bar{X} \pm DS$).

* $p < 0.05$, respecto al grupo control.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	CALCIO IONICO nmol/l	CALCITONINA pg/ml	PTH pg/ml	25-OH-D ng/ml	1,25-(OH)2-D3 pg/ml	OSTEOCALCINA (BGP) ng/ml
CONTROLES:	15	1.20 ± 0.03	77 ± 19	30 ± 11	17 ± 9	36 ± 8	3.0 ± 1.5
HEP. AGUDAS:	12	1.17 ± 0.05	59 ± 32	19 ± 13*	25 ± 14^	39 ± 19	1.8 ± 1.4°
ETILICOS:	12	1.18 ± 0.04	70 ± 20	18 ± 13*	18 ± 11	42 ± 10	1.7 ± 1.2°
CIRROTICOS:	43	1.19 ± 0.08	62 ± 40	16 ± 11*	13 ± 9°	35 ± 8	3.6 ± 2.3^
a) C. Etflica	17	1.21 ± 0.05	56 ± 40	12 ± 7*	12 ± 10°	38 ± 8	3.6 ± 1.7
b) C. No Etflica	14	1.18 ± 0.10	39 ± 24*	22 ± 14	18 ± 9	39 ± 6	3.7 ± 2.2
c) C. Con Ascitis	12	1.20 ± 0.08	98 ± 33	16 ± 11*	10 ± 7°	27 ± 4*	3.5 ± 3.2
RANGO NORMAL (Kit):		(1.14 - 1.29)	(ND - 95)	(10 - 55)	(9 - 40)	(16 - 43)	(1.8 - 6.6)

TABLA 14. Resultados de las determinaciones séricas referidas, en los distintos grupos ($\bar{X} \pm DS$).

* p < 0.05, respecto al grupo control.

° p < 0.05, respecto al grupo marcado con ^.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	% DE CALCIO-45 EN SUERO TRAS UNA DOSIS ORAL				VOLUMEN PLASMATICO ml
		40 min.	80 min.	120 min.	180 min.	
CONTROLES:	15	6.25 ± 3.1	8.88 ± 2.7	8.01 ± 2.0	6.84 ± 1.9	3318 ± 288
HEP. AGUDAS:	12	4.84 ± 1.5	6.78 ± 2.0*	5.95 ± 1.6*	5.63 ± 1.5	2963 ± 395
ETILICOS:	12	4.83 ± 2.4	6.20 ± 2.7*	5.50 ± 2.2*	5.10 ± 2.2	2943 ± 490
CIRROTICOS:	43	3.28 ± 2.4*	4.84 ± 2.6*	4.54 ± 2.3*	4.20 ± 2.0*	3041 ± 487
a) C. Etílica	17	2.89 ± 1.9*	4.68 ± 2.2*	4.67 ± 1.8*	4.40 ± 1.7*	3086 ± 459
b) C. No Etílica	14	4.66 ± 3.1	6.20 ± 3.2*	5.42 ± 2.7*	4.83 ± 2.4*	2909 ± 371
c) C. Con Ascitis	12	2.09 ± 1.1*	3.35 ± 1.4*	3.25 ± 1.7*	3.10 ± 1.5*	3248 ± 676

TABLA 15. Resultados del Test de Absorción Intestinal de Calcio-45 y valor del Volumen Plasmático en cada grupo ($\bar{X} \pm DS$).

* $p < 0.05$, respecto al grupo control.

GRUPOS y SUBGRUPOS	NºCasos	TRIGLICERIDOS EN SUERO (mg%) TRAS SOBRECARGA ORAL				25-OH-D s. (ng/ml) TSO.	
		Basal	2 horas	3 horas	5 horas	Basal	5 horas
CONTROLES:	15	139 ± 39	151 ± 33	162 ± 44	188 ± 76	17 ± 9	31 ± 12
HEP. AGUDAS:	12	228 ± 92*	227 ± 92	266 ± 114	250 ± 118	25 ± 14 [^]	40 ± 22
ETILICOS:	12	171 ± 94	180 ± 73	212 ± 113	208 ± 109	18 ± 11	46 ± 13
CIRROTICOS:	43	94 ± 47*	128 ± 61	137 ± 67	131 ± 71	13 ± 9 [°]	34 ± 15
a) C. Etílica	17	120 ± 63	148 ± 70	170 ± 74	175 ± 88	12 ± 10 [°]	38 ± 19
b) C. No Etílica	14	73 ± 19*	125 ± 62	116 ± 66	98 ± 39	18 ± 9	37 ± 12
c) C. Con Ascitis	12	80 ± 23	105 ± 36	117 ± 38	111 ± 37	10 ± 7 [°]	24 ± 9

TABLA 16. Resultados de los Tests de Absorción Intestinal de Grasas y de 25-OH-D, por grupos ($\bar{X} \pm DS$).

* $p < 0.05$, en los valores basales respecto al grupo control.

[°] $p < 0.05$, en los valores basales respecto al grupo marcado con [^].

GRUPOS DE CIRROTICOS POR GRADO DE I. HEP. (Puntuación de CHILD)	Nº Casos	CALCIO TOT. CORR. ALBU. mg%	CALCIO TOT. CORR. P.T. mg%	FOSFORO S. mg%	MAGNESIO S. mg%	CALCIURIA mg/24 h.	FOSFATURIA mg/24 h.
GRUPO I. (≤ 10)	14	9.6 \pm 0.6	8.6 \pm 0.8	3.6 \pm 0.5	1.7 \pm 0.4	88 \pm 49*	508 \pm 263
GRUPO II. (11-12)	8	9.9 \pm 0.7	9.1 \pm 0.8	3.7 \pm 0.4	2.2 \pm 0.5	171 \pm 134	615 \pm 281
GRUPO III. (13)	13	9.6 \pm 0.6	9.3 \pm 0.4	3.4 \pm 0.7	2.0 \pm 0.5	204 \pm 101*	630 \pm 266
GRUPO IV. (14)	8	9.6 \pm 0.5	9.2 \pm 0.4	3.9 \pm 0.5	2.1 \pm 0.4	149 \pm 99	621 \pm 171

TABLA 17. Resultados de los valores séricos y urinarios referidos ($\bar{X} \pm DS$), en los Cirróticos agrupados por por el grado de Insuficiencia Hepática (I. Hep.), según la puntuación utilizada para la Clasificación de Child-Turcotte.

* $p < 0.05$, entre los grupos marcados.

GRUPOS DE CIRROTICOS POR GRADO DE I. HEP. (Puntuación de CHILD)	Nº Casos	CALCIO ION. nmol/l	CT pg/ml	PTH pg/ml	1,25-D3 pg/ml	OC (BGP) ng/ml	M.O.C. PCA	M.O.T. BMD
GRUPO I. (< 10)	14	1.20 ± 0.08	93 ± 33*	12 ± 9	30 ± 8*	3.3 ± 2.1	80 ± 7	0.73 ± 0.07
GRUPO II. (11-12)	8	1.22 ± 0.06	76 ± 48°	21 ± 19	36 ± 6	4.8 ± 3.2	81 ± 6	0.69 ± 0.13
GRUPO III. (13)	13	1.18 ± 0.10	32 ± 21*	15 ± 9	39 ± 7*	3.1 ± 1.7	79 ± 14	0.78 ± 0.08
GRUPO IV. (14)	8	1.19 ± 0.05	45 ± 24*	20 ± 7	37 ± 9	4.0 ± 2.3	80 ± 8	0.70 ± 0.07

TABLA 18. Resultados de las determinaciones séricas referidas y de los valores de masa ósea en los Cirróticos agrupados por el grado de Insuficiencia Hepática, según la puntuación utilizada para la Clasificación de Child-Turcotte. ($\bar{X} \pm DS$). (CT: Calcitonina, OC: Osteocalcina, M.O.C.: Masa Osea Cortical, M.O.T.: Masa Osea Trabecular).

* y ° $p < 0.05$, entre los grupos marcados con dichos símbolos.

GRUPOS DE CIRROTICOS POR GRADO DE I. HEP. (Puntuación de CHILD)	Nº Casos	% DE CALCIO-45 EN SUERO TRAS UNA DOSIS ORAL				25-OH-D s. T.S.O.	
		40 min.	80 min.	120 min.	180 min.	Basal	5 horas
GRUPO I. (≤ 10)	13	2.07 \pm 1.1	3.20 \pm 1.4	3.16 \pm 1.6*	3.05 \pm 1.4*	8 \pm 6*	22 \pm 11*
GRUPO II. (11-12)	8	3.53 \pm 2.4	5.34 \pm 3.2	4.86 \pm 2.7	4.40 \pm 2.4	13 \pm 8	28 \pm 13*
GRUPO III. (13)	13	3.84 \pm 3.2	5.51 \pm 3.0	4.95 \pm 2.4	4.51 \pm 2.1	16 \pm 10*	44 \pm 12*
GRUPO IV. (14)	8	4.13 \pm 2.1	6.00 \pm 1.9	5.84 \pm 1.7*	5.38 \pm 1.5*	17 \pm 11	40 \pm 14°

TABLA 19. Resultados de los Tests de Absorción Intestinal de Calcio-45 y de 25-OH-D en los Cirróticos agrupados por el grado de Insuficiencia Hepática, según la puntuación utilizada para la Clasificación de Child-Turcotte. ($\bar{X} \pm DS$). (T.S.O.: Tras Sobrecarga Oral).

* y ° $p < 0.05$, entre los grupos marcados con dichos símbolos.

PARAMETROS CORRELAC.	TODOS LOS CASOS					CIRROTICOS		
	PCA	BMD	PTH	Abs. Ca	Ca Ion.	G ^o Child	Abs. Ca	Ca Ion.
EDAD	-0.38	-0.27						
TALLA		0.30						
EJERCICIO FISICO	0.32	0.36						
Ca Tot. (corr. Albu.)			-0.37		0.31*			0.42*
CALCIURIA				0.40			0.56	
FOSFATURIA				0.38				
25-OH-D				0.36			0.50	
CALCITONINA						-0.61		
ABSORCION de Ca						0.39		
ABSORCION de 25-OH-D						0.50		

TABLA 20. Correlaciones más importantes halladas entre diversos parámetros en: todos los casos sin agrupar, y en los cirróticos. Se expresa el valor de "r" (coeficiente de correlación lineal), con una $p < 0.001$ para todos excepto los señalados con * donde $p < 0.01$.

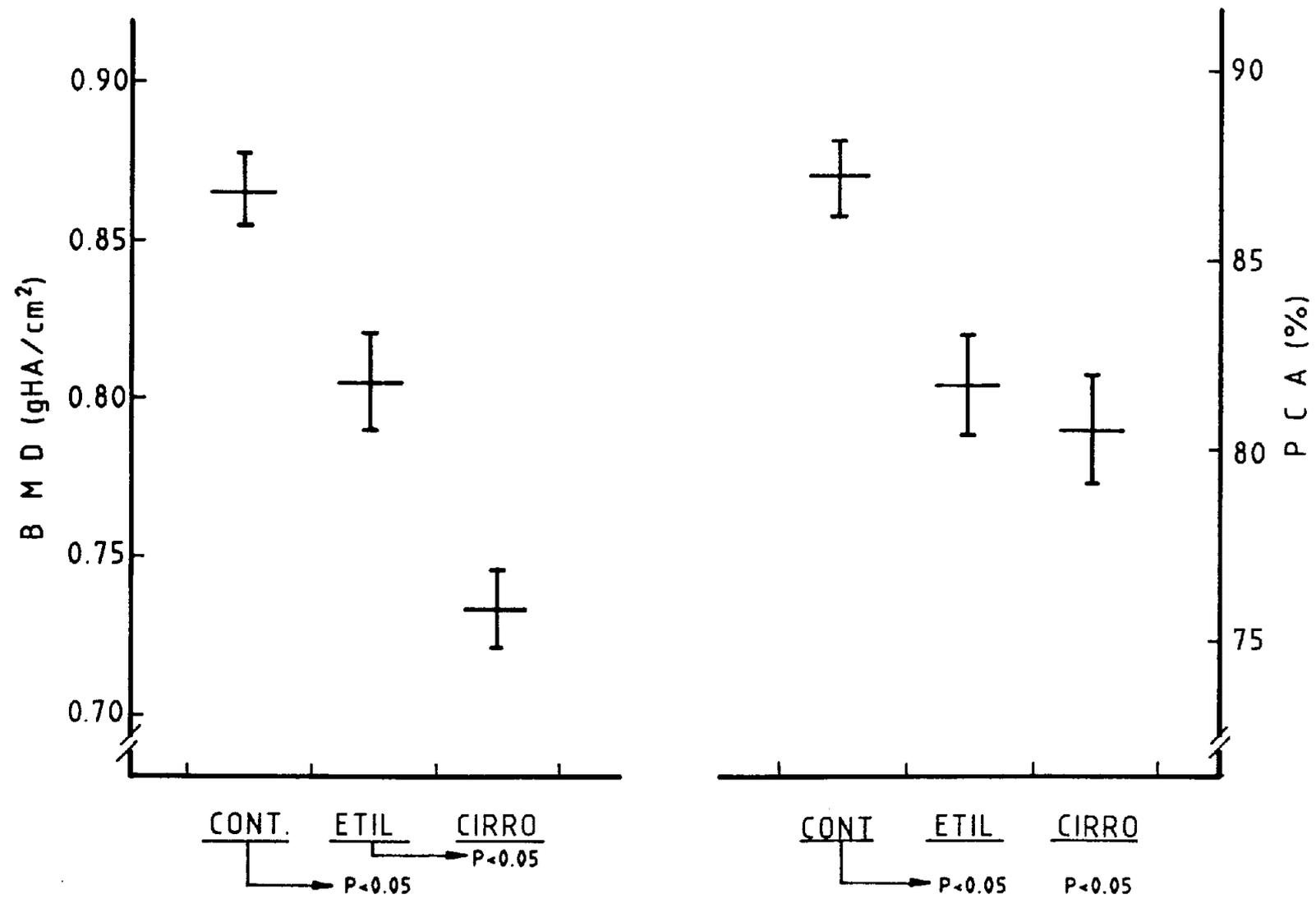


FIGURA 5. Valores medios ($\bar{X} \pm ES$) de Masa Osea Trabecular (BMD) y Cortical (PCA) en los grupos estudiados.

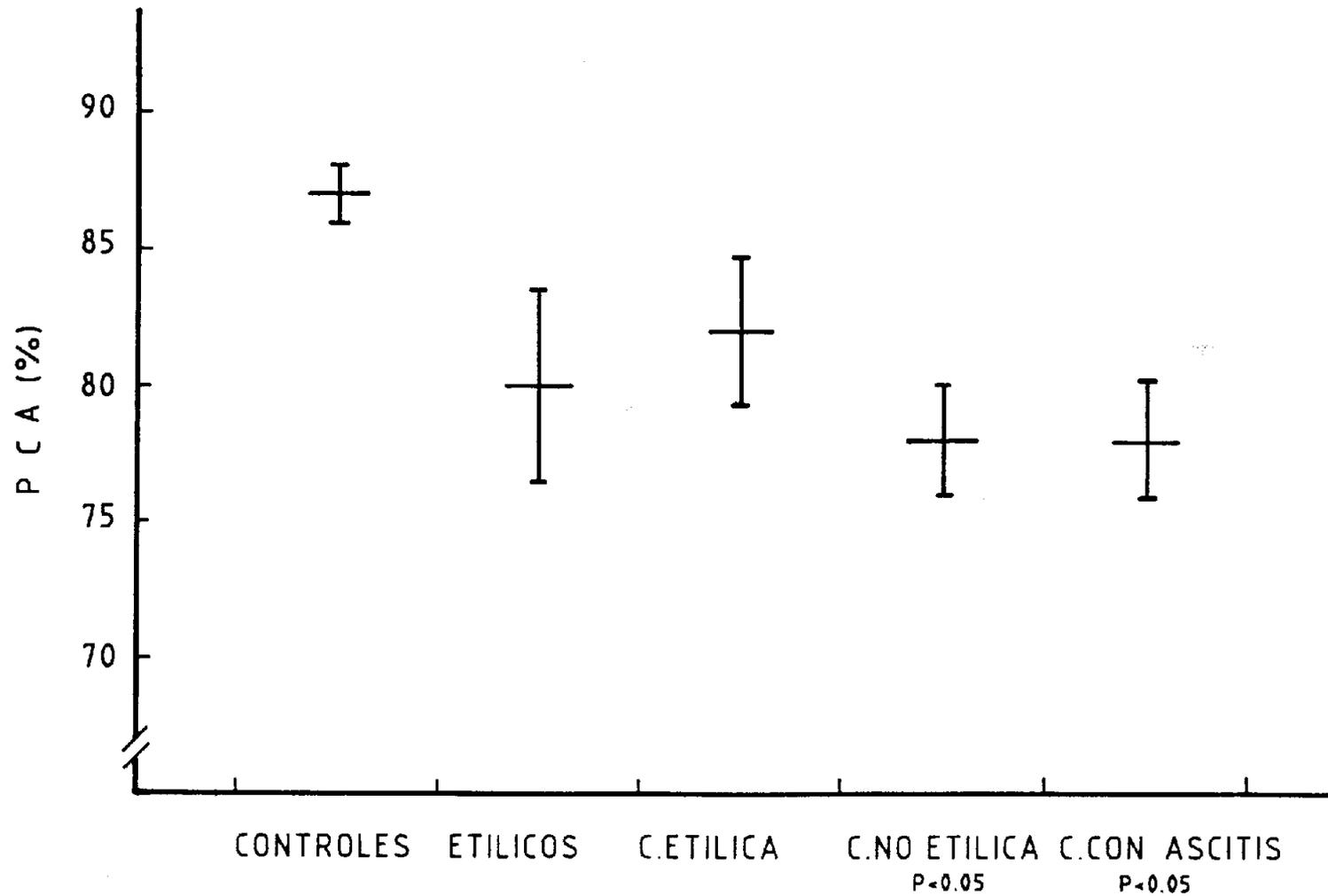


FIGURA 6. Valores medios ($\bar{X} \pm ES$) de Masa Osea Cortical en los diferentes grupos y subgrupos de pacientes.

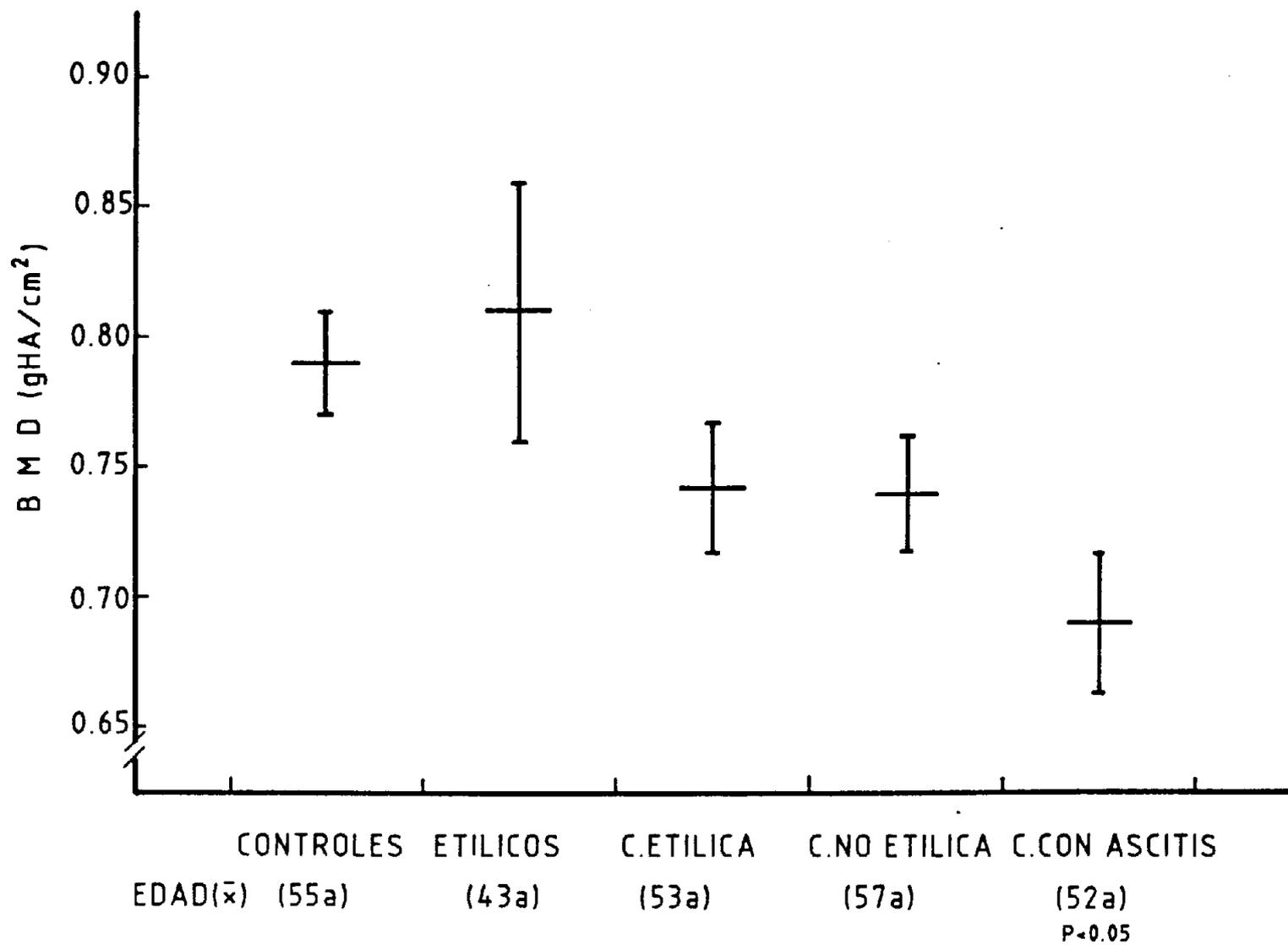


FIGURA 7. Valores medios ($\bar{X} \pm ES$) de Masa Osea Trabecular en los diferentes grupos y subgrupos de pacientes.

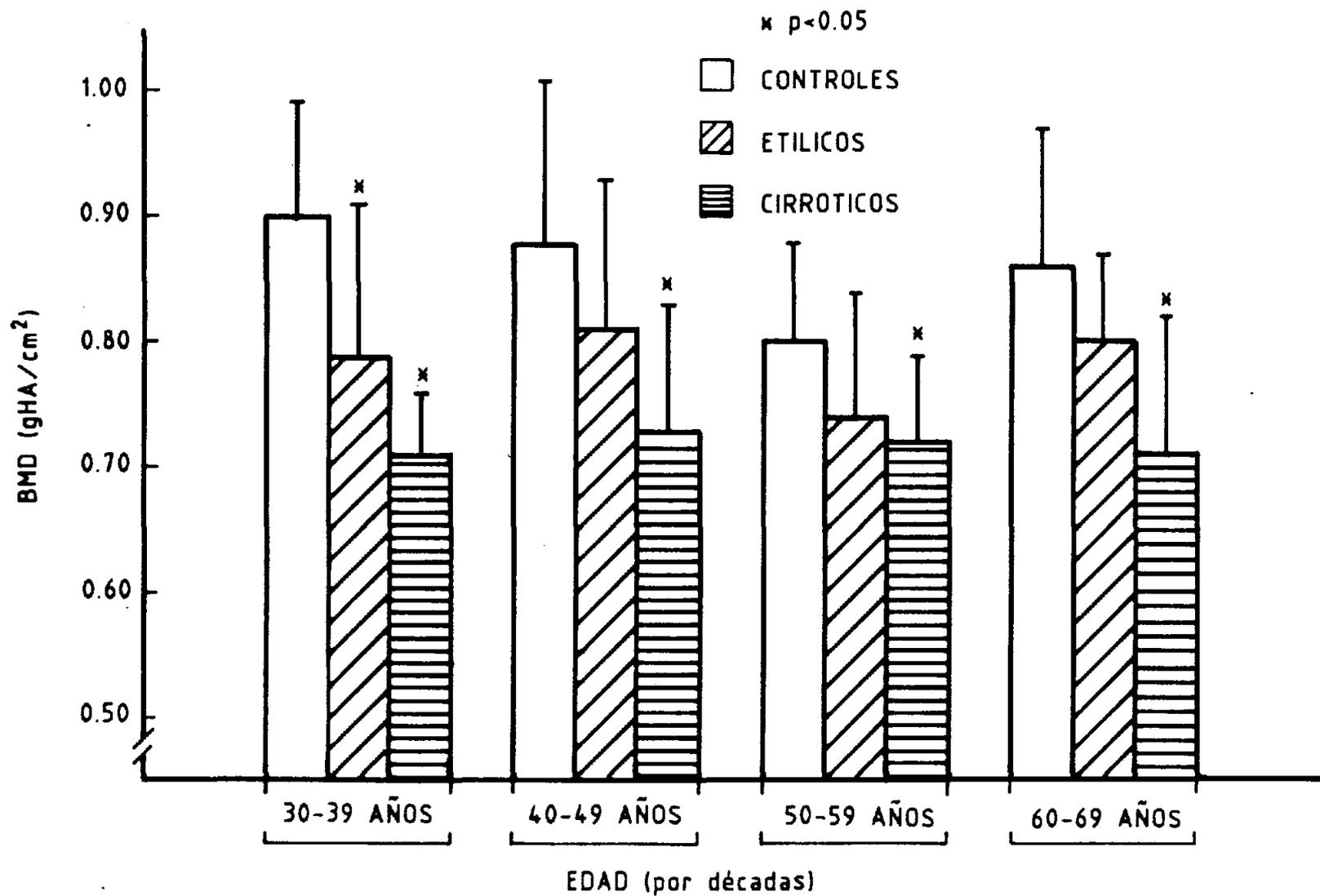


FIGURA 8. Valores medios ($\bar{X} \pm DS$) de BMD Lumbar en los diferentes grupos de pacientes, en función de la edad.

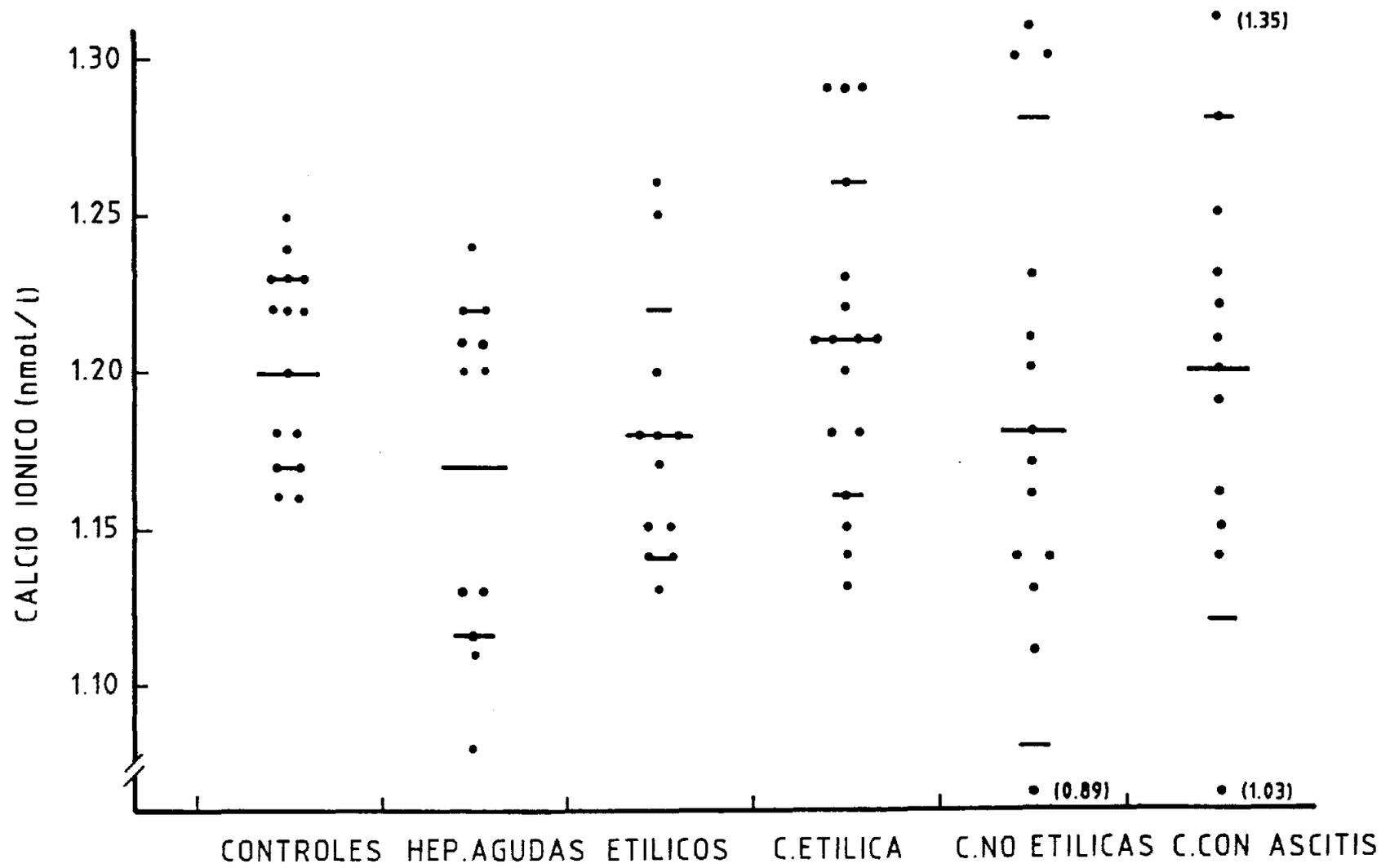


FIGURA 9. Valores de Calcio Iónico Sérico en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

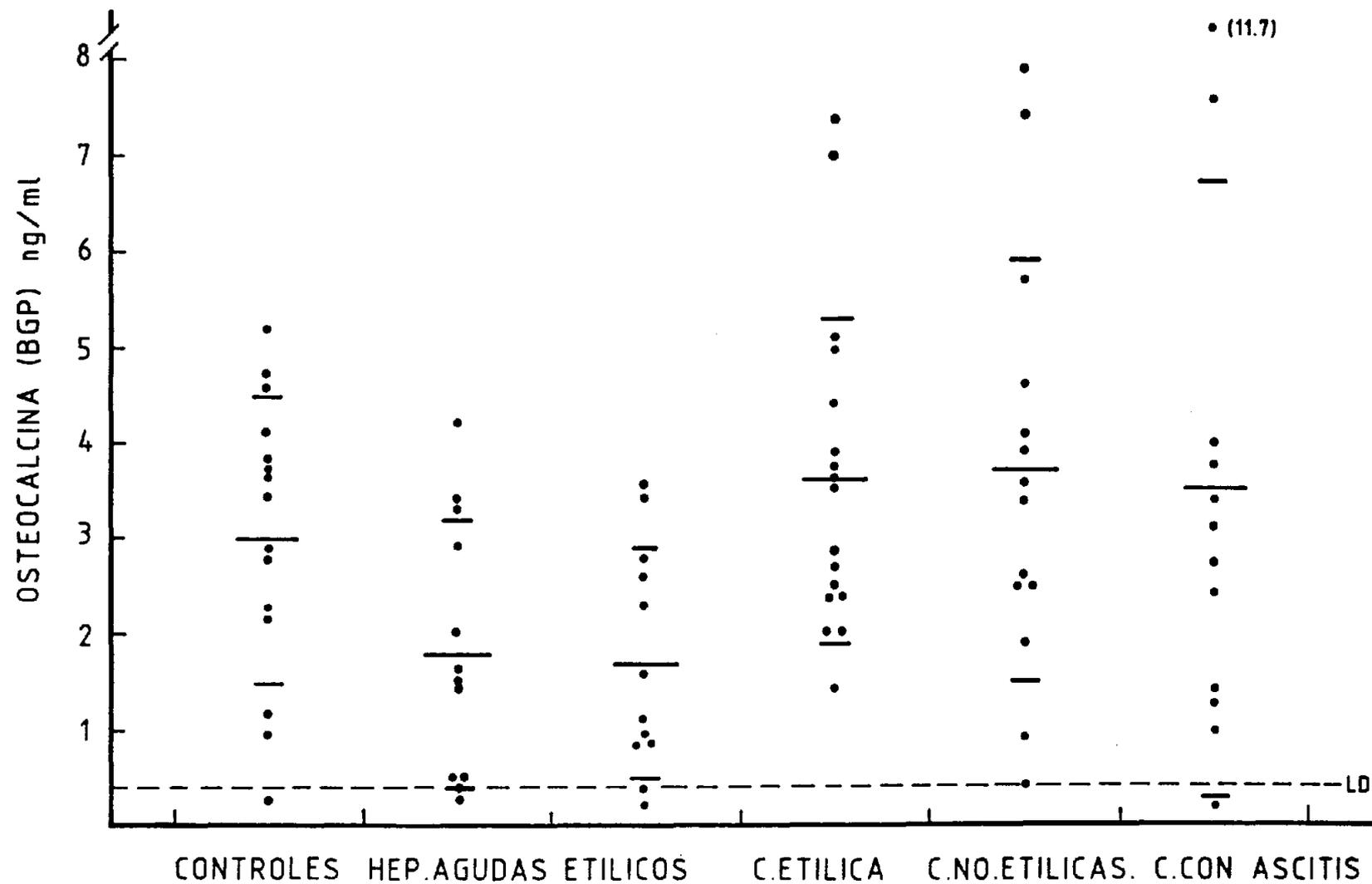


FIGURA 10. Valores de Osteocalcina Sérica en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

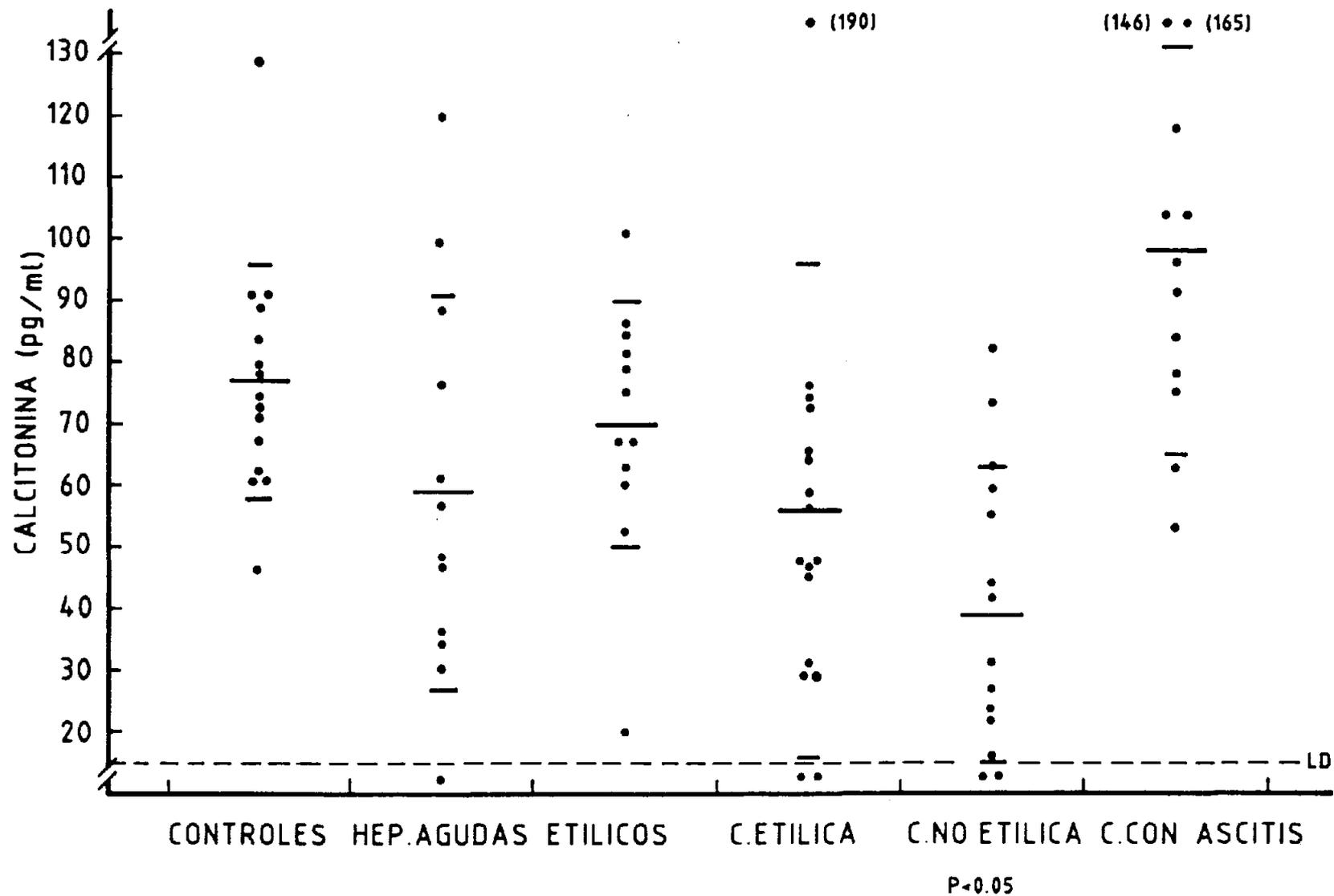


FIGURA 11. Valores de Calcitonina Sérica en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

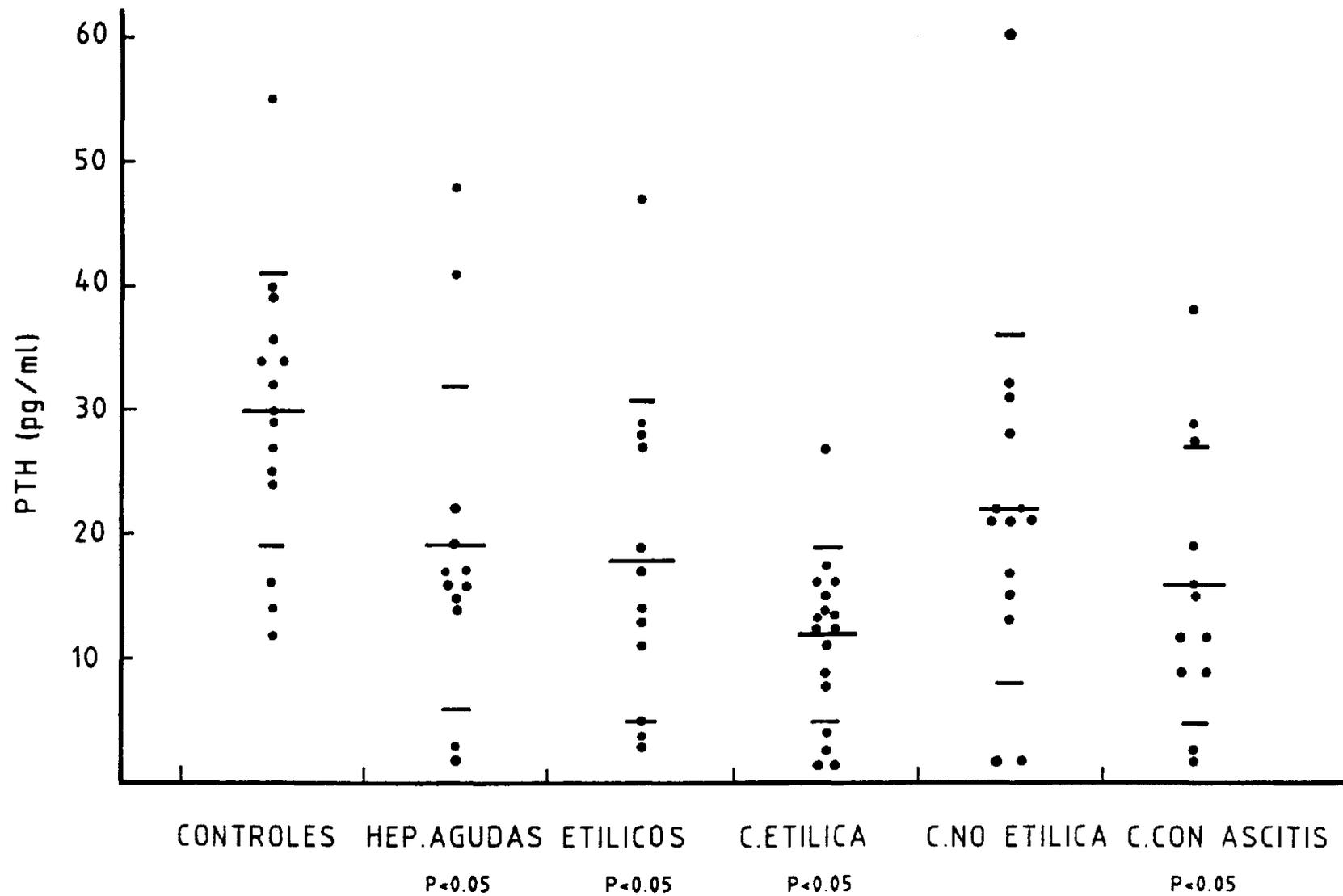


FIGURA 12. Valores de PTH Sérica en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

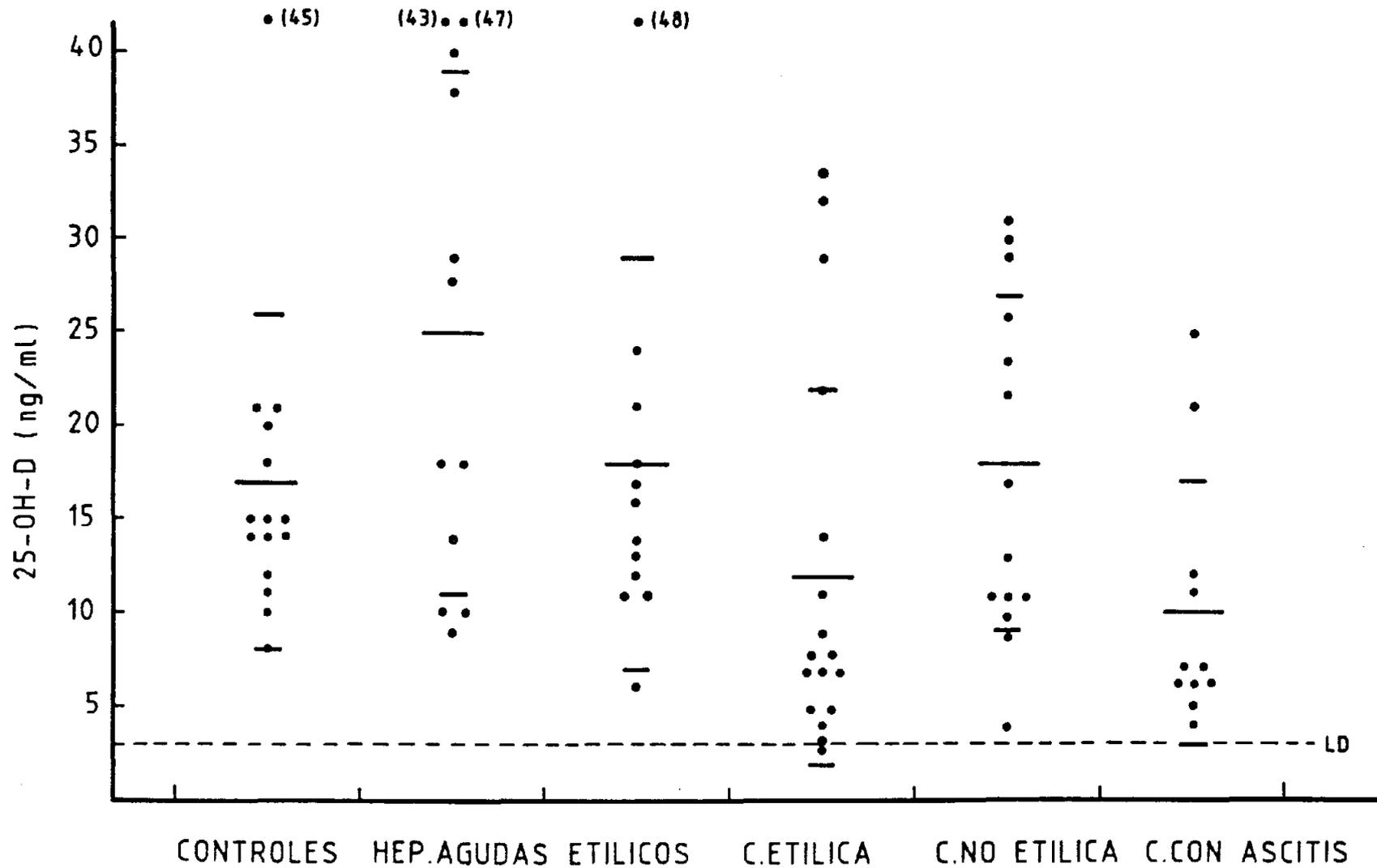


FIGURA 13. Valores de 25-OH-D Sérico en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

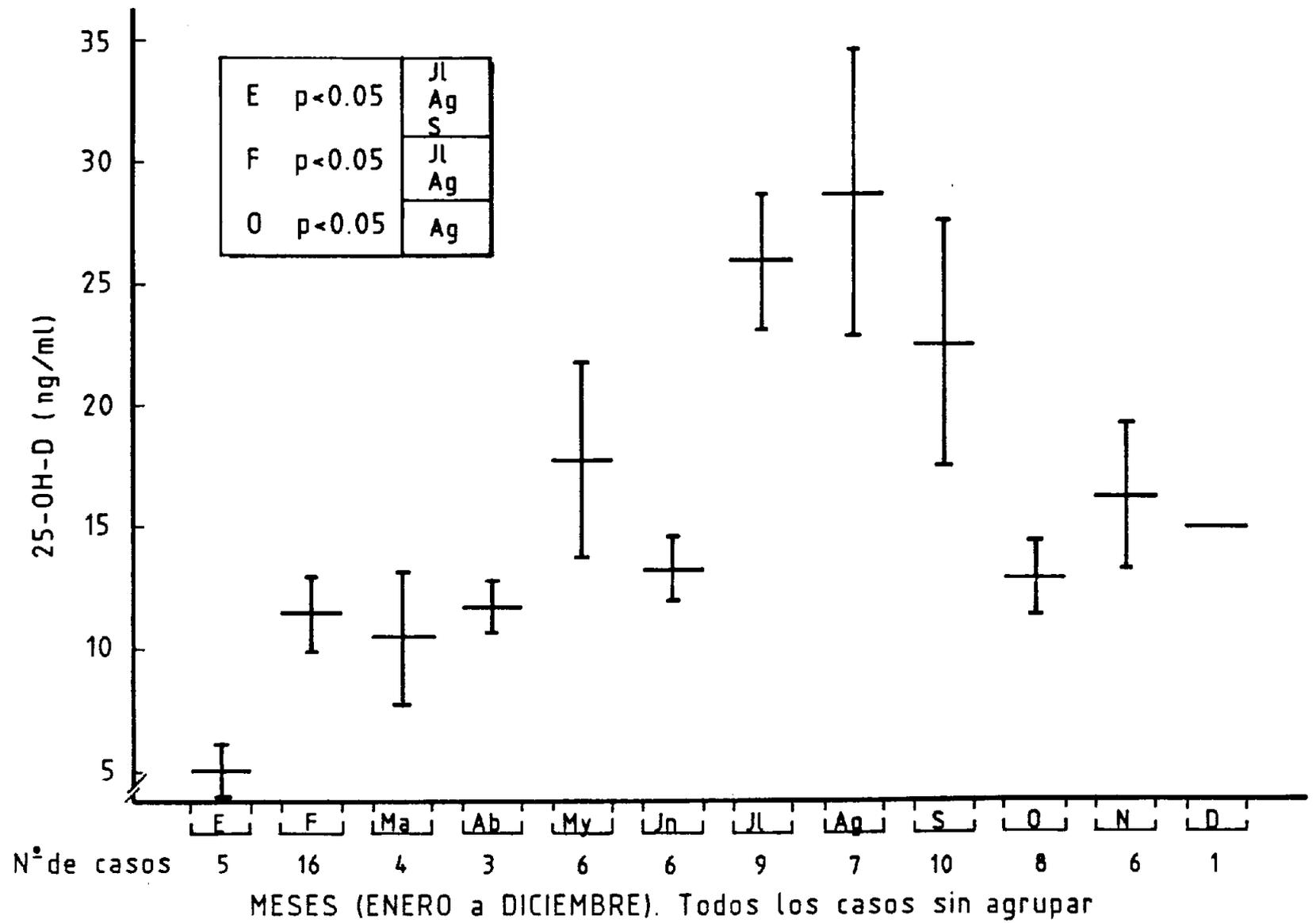


FIGURA 14. Valores de 25-OH-D Sérico ($\bar{X} \pm ES$) en todos los casos, agrupados por el mes de extracción de la muestra, y sin tener en cuenta la enfermedad que padecían.

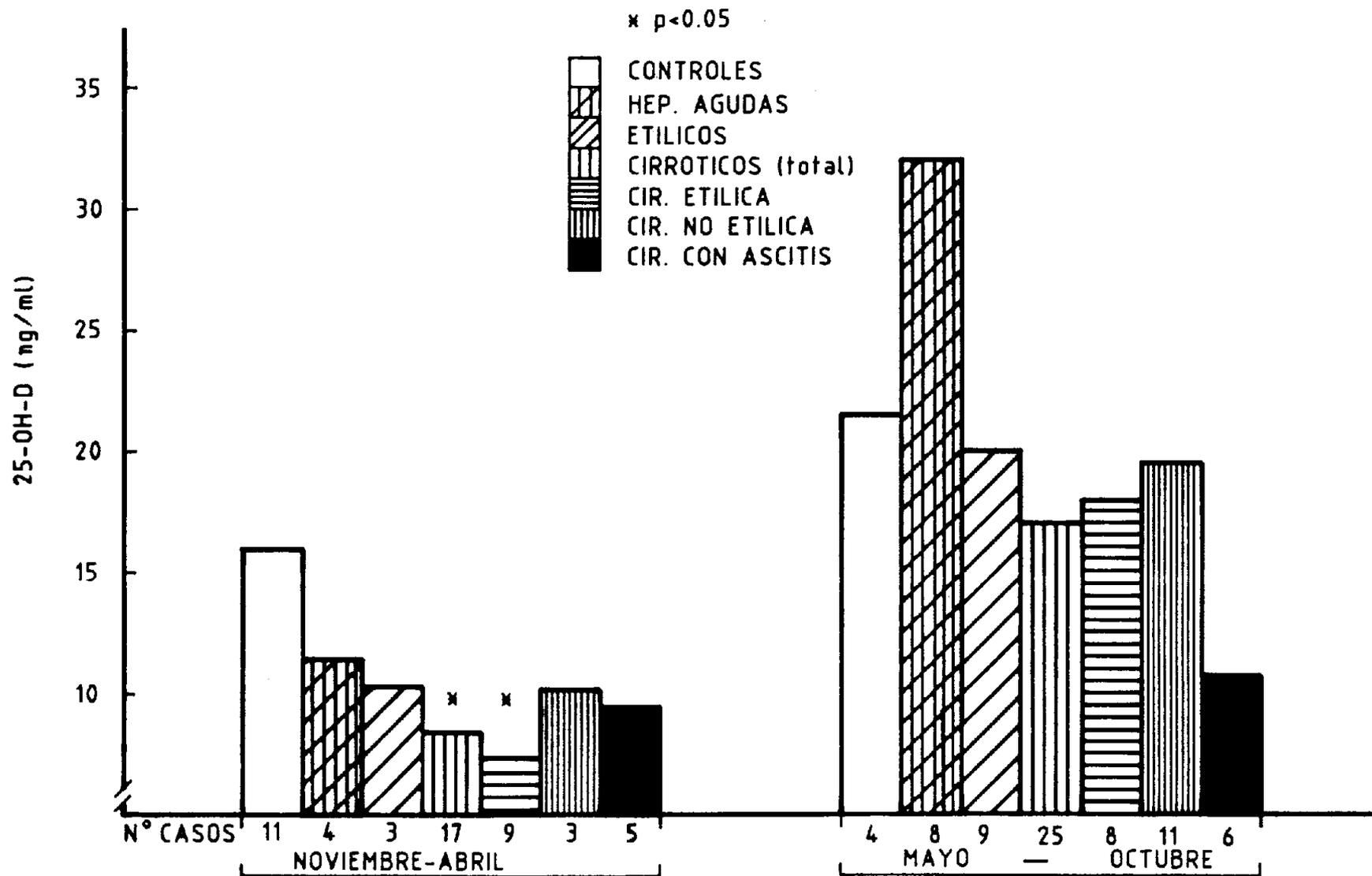


FIGURA 15. Valores de 25-OH-D Sérico (\bar{X}), por grupos, y en función del semestre de extracción de la muestra.

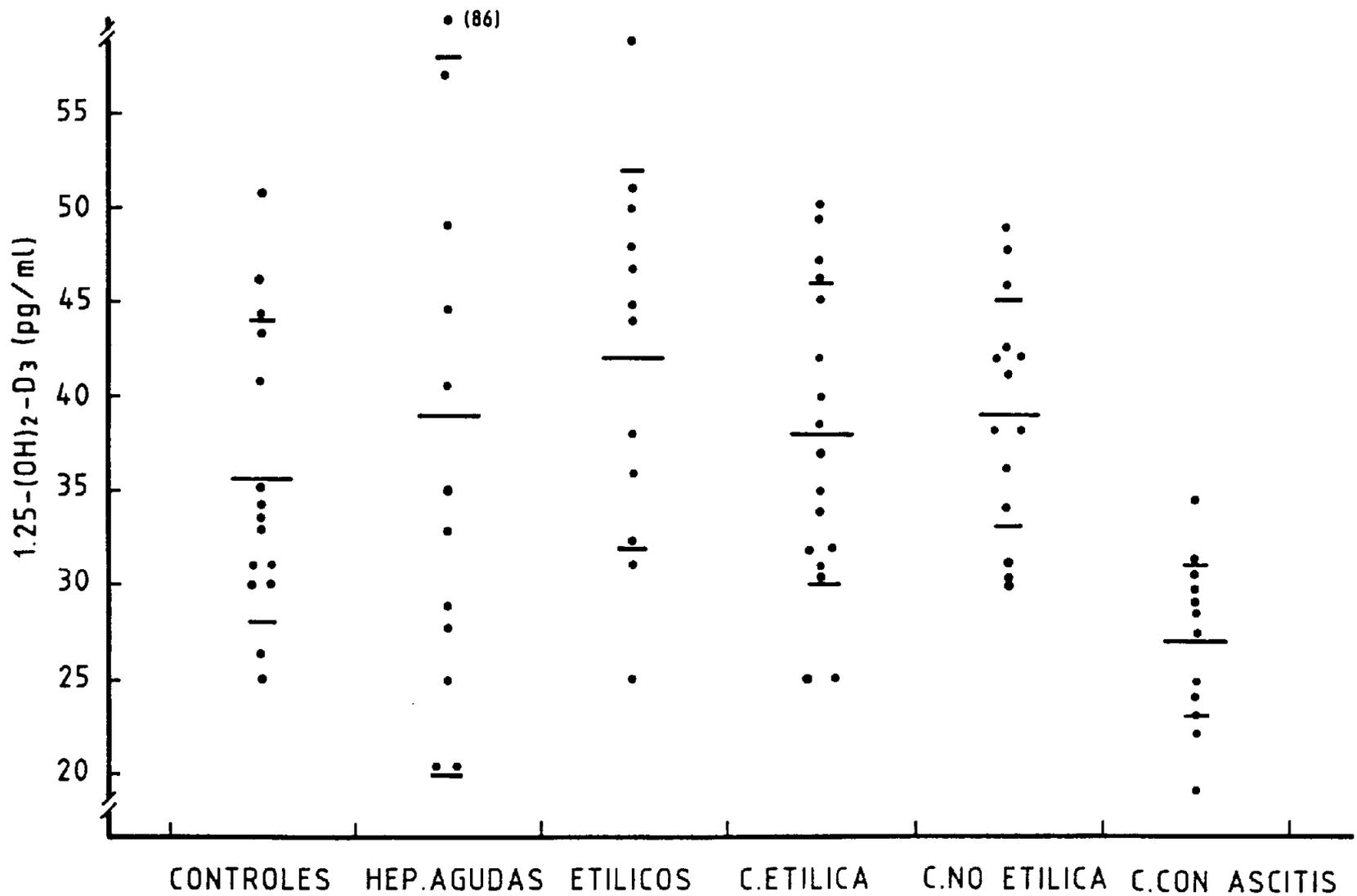


FIGURA 16. Valores de 1,25-(OH)₂-D₃ Sérico en los pacientes estudiados, por grupos. (Se expresa también $\bar{X} \pm DS$).

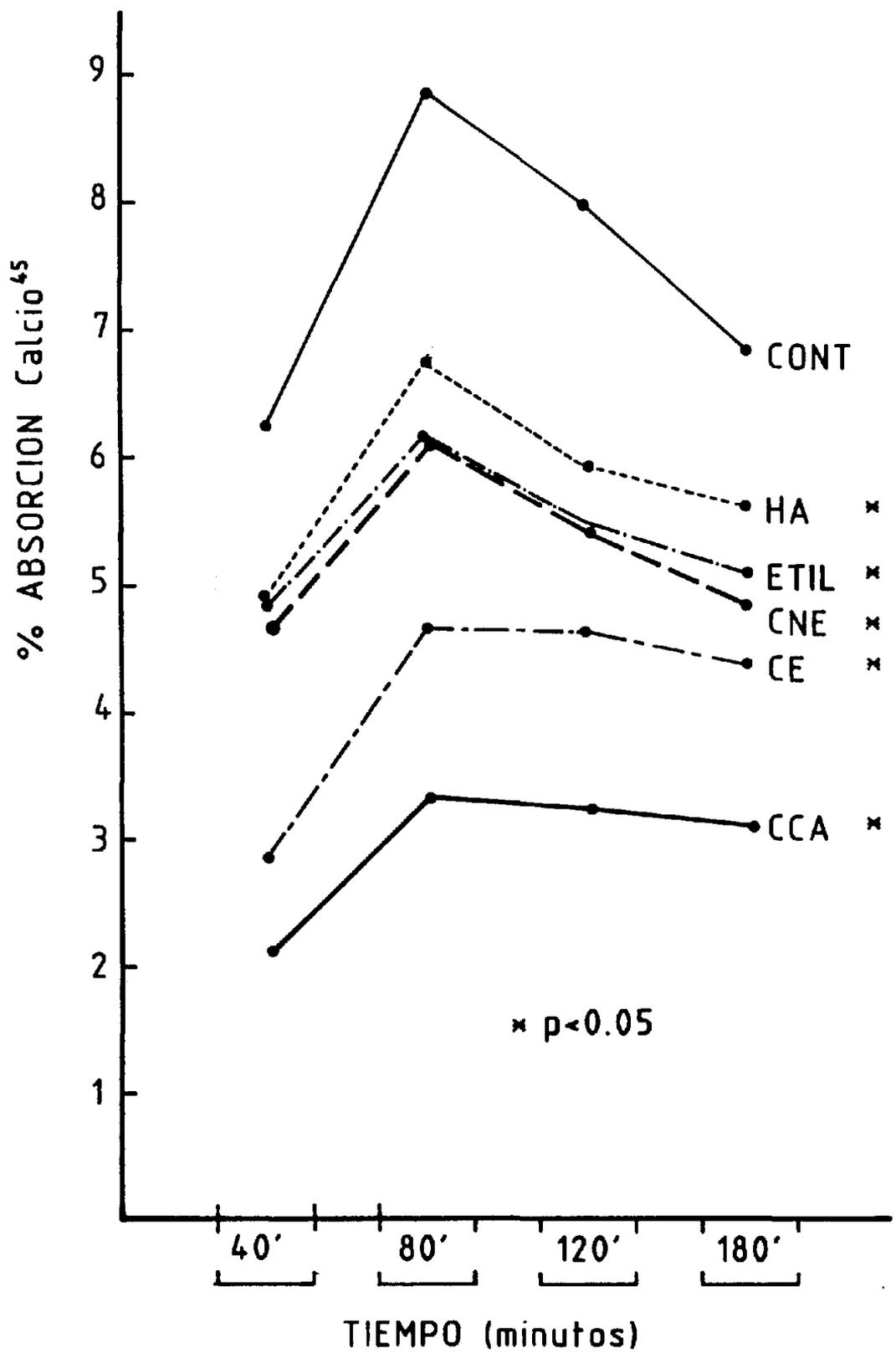


FIGURA 17. Resultados del estudio de la Absorción Intestinal de Calcio-45 en los distintos grupos de pacientes.

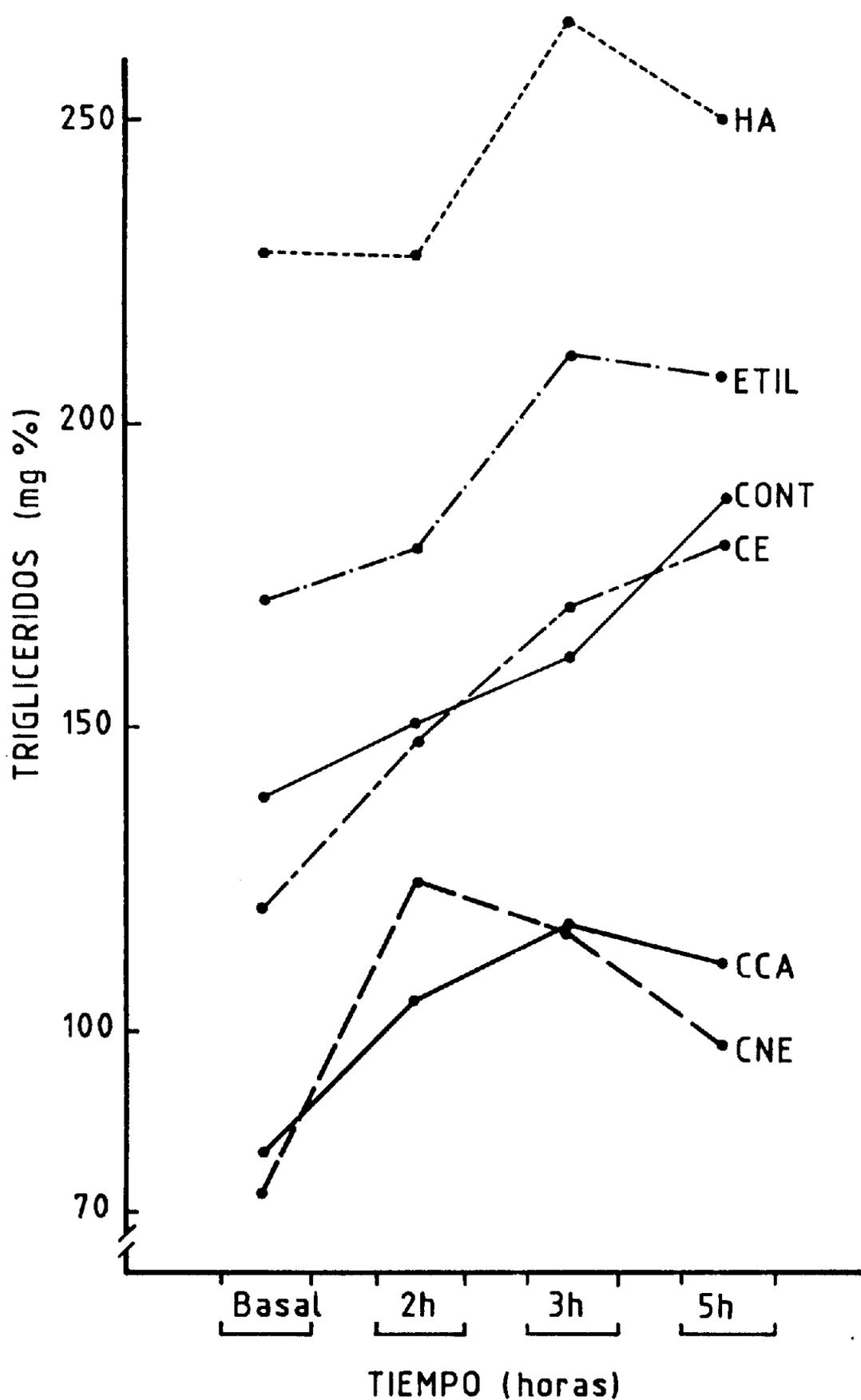


FIGURA 18. Valores de Triglicéridos Séricos tras una sobrecarga oral de grasas, en los distintos grupos de pacientes.

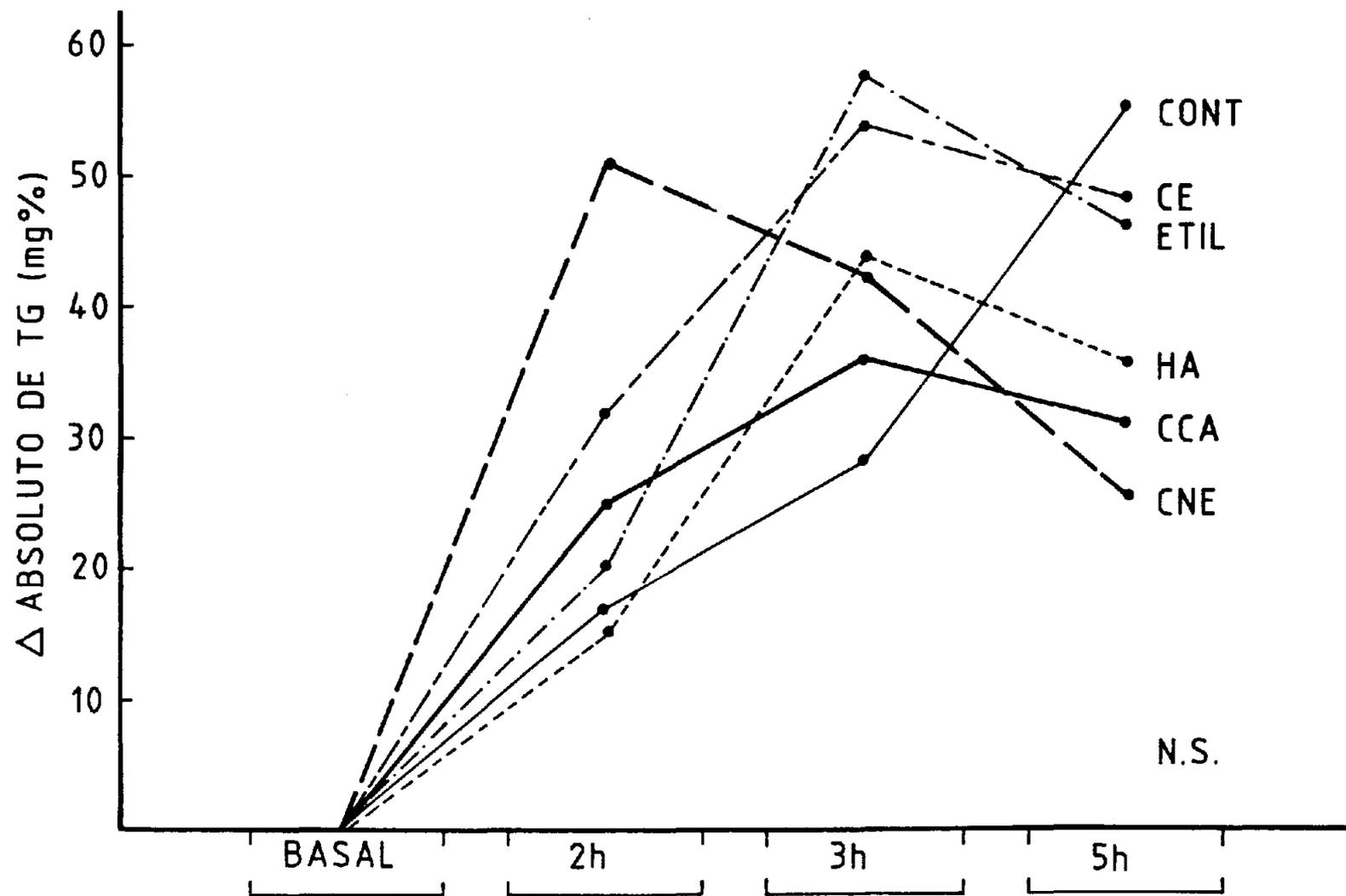


FIGURA 19. Incremento absoluto de Triglicéridos Séricos (\bar{X}) a lo largo del tiempo, en los diferentes grupos de pacientes, tras una sobrecarga oral de grasas.

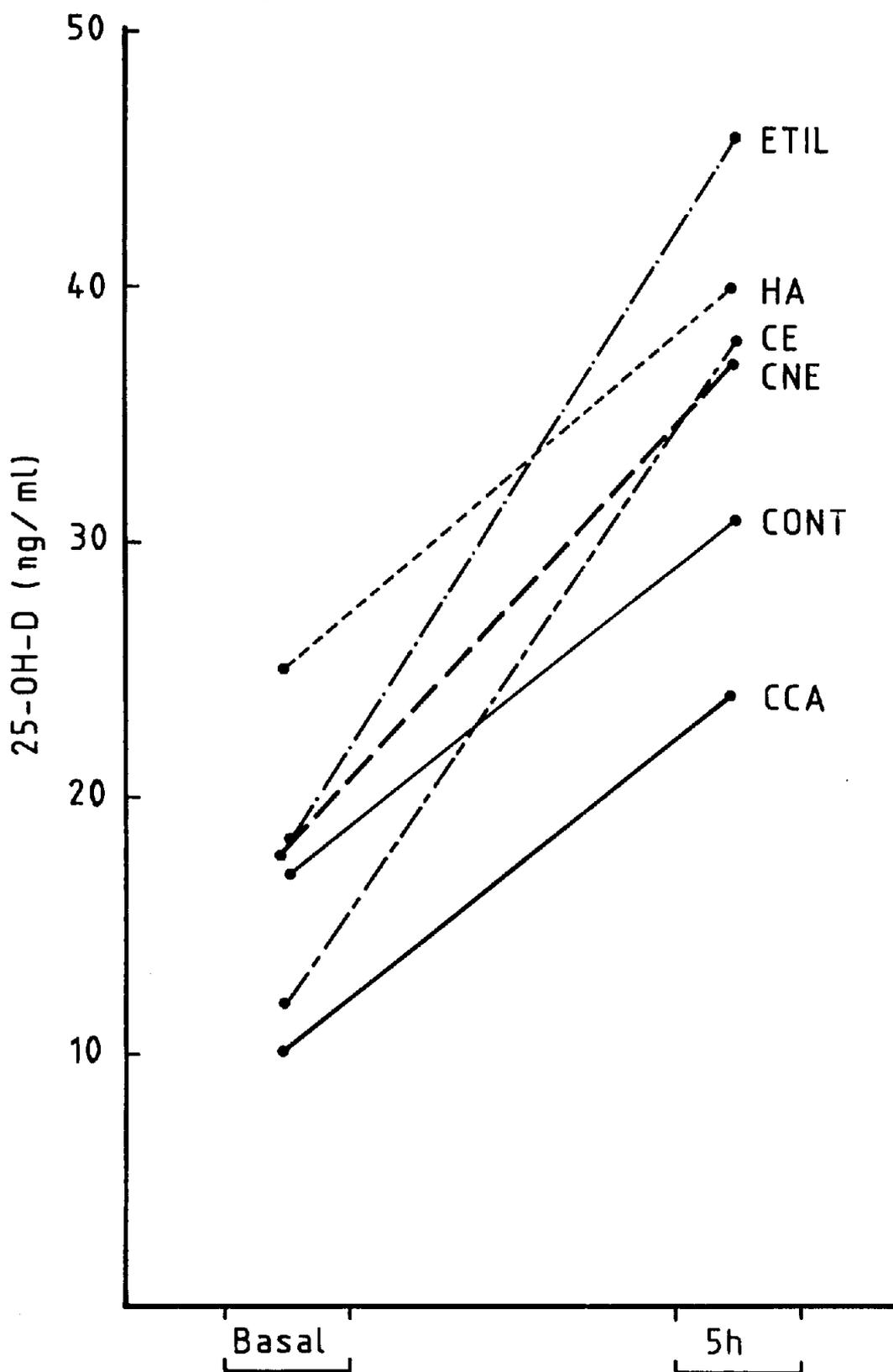


FIGURA 20. Valores de 25-OH-D Sérico basales y a las 5 horas de una dosis oral de 25-OH-D, en los distintos grupos.

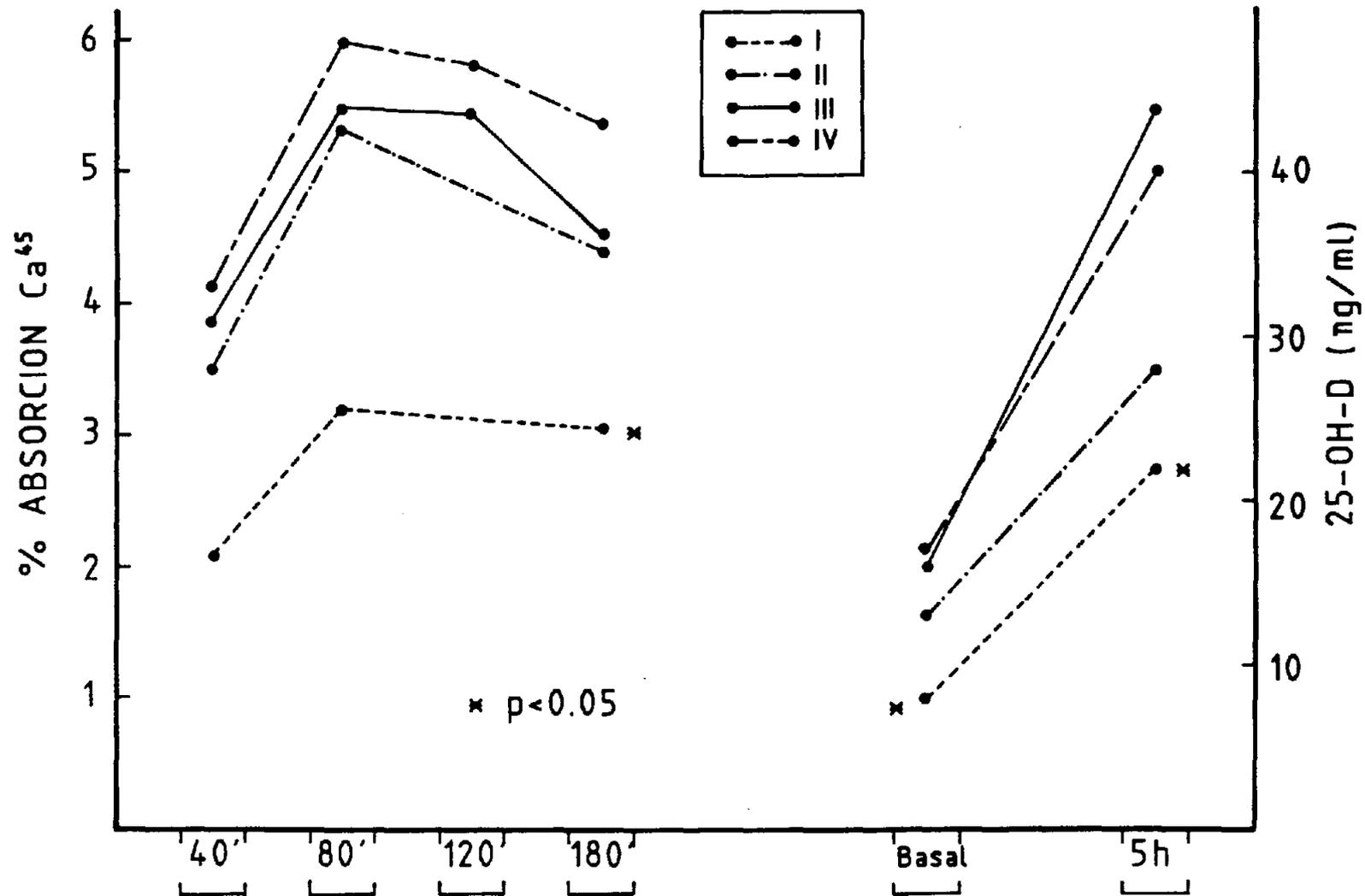


FIGURA 21. Resultados de los estudios de Absorción Intestinal de Calcio-45 y de 25-OH-D en los Cirróticos, agrupados en función del grado de Insuficiencia Hepática (Escala de CHILD. Ver Texto).

DISCUSSION

A) CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS. COMPARABILIDAD.

Para el propósito de este trabajo elegimos distintos grupos de pacientes que nos permitieran evaluar alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico y sus consecuencias sobre el tejido óseo, atendiendo a distintas circunstancias etiológicas, clínicas y evolutivas, comparados con un grupo de sujetos sanos (grupo control).

Así, estudiamos en un grupo de pacientes con hepatitis aguda los cambios de dicho metabolismo originados por el proceso inflamatorio hepático agudo para compararlos con los que se producen en las hepatopatías crónicas. Con otro grupo de pacientes con etilismo crónico, sin criterios clínicos ni analíticos de hepatopatía, intentamos estudiar los efectos del alcohol, causa de un alto porcentaje de cirrosis hepática, sobre el hueso y sobre el metabolismo del calcio, sin que pudieran influir otros factores relacionados con una enfermedad hepática ya establecida. Por último, en un grupo de enfermos con cirrosis hepática, divididos a su vez en diferentes grupos en función de la etiología y del grado evolutivo, valoramos las alteraciones bioquímicas y hormonales relacionadas con el metabolismo fosfo-cálcico, la incidencia de enfermedad ósea (ODH), y los posibles mecanismos patogénicos relacionados con su aparición.

Debido a las características etiológicas y clínicas de las hepatitis agudas, son pocos los enfermos que acuden a un hospital cuando presentan este proceso, y si además se excluye a los pacientes adictos a drogas se reduce más aún el número de casos. Es por ello por lo que dicho grupo ha resultado heterogeneo en edad y sexo, con una media de 31.6 años, dos décadas más jóvenes que los pacientes cirróticos, y es el único grupo en el que se incluyeron mujeres.

Los pacientes con etilismo crónico eran también más jóvenes, en una década, que los cirróticos, y esto puede explicarse porque quizás una década más de consumo habitual y excesivo de alcohol les haga desarrollar una cirrosis hepática de origen etílico.

Los distintos grupos de cirróticos presentaron edades medias similares, todas en la sexta década de la vida.

La comparabilidad de los diferentes grupos entre sí no presenta problemas por lo que respecta a los parámetros bioquímicos y hormonales, pero sí entraña dificultad en lo relativo a los valores de masa ósea que sabemos que varían de forma significativa con la edad y el sexo (156, 159, 179, 213). Las diferencias en el peso y la talla influyen ligeramente sobre los resultados de la medición de masa ósea a nivel de la columna lumbar, obtenidos mediante AFD, pero puede minimizarse dicha influencia si se expresan los resultados como densidad

mineral ósea (BMD) en vez de como contenido mineral óseo (BMC) (136, 156, 213).

Para evitar estos inconvenientes utilizamos un grupo control constituido por 88 varones sanos de edades comprendidas entre 21 y 76 años, representando de forma equitativa todas las décadas desde la tercera a la octava, para obtener los valores normales de masa ósea a nivel lumbar (BMC y BMD), y así pudimos comparar los resultados obtenidos en los distintos grupos de enfermos con controles de su misma edad.

La talla, que presenta una correlación positiva con los valores de masa ósea, tuvo unos valores medios similares en todos los grupos del estudio por lo que se evita la influencia de este factor en la interpretación de los resultados.

El peso, en cambio, fue más bajo en etílicos y cirróticos que en los controles, reflejando probablemente factores nutricionales (105), pero nuestro laboratorio no encontró correlación de este parámetro con los valores de masa ósea en los sujetos sanos (213), lo que sugiere su escasa influencia sobre los mismos.

A la vista de estas consideraciones, los grupos de este estudio son comparables si exceptuamos el de enfermos con hepatitis aguda, que incluye mujeres, y tenemos en cuenta el factor edad.

Del grupo control total se obtuvo un subgrupo de 15 varones con una edad media de 55 años (rango de 45 a

69), similar a las de los subgrupos de enfermos con cirrosis. En este subgrupo control se estudiaron todos los parámetros bioquímicos, hormonales, tests de absorción, etc., del protocolo de trabajo, y los resultados se utilizaron como valores normales para su comparación con los obtenidos en los pacientes. Dichos valores se encontraban en todos los casos dentro de los rangos de normalidad de los laboratorios generales de nuestro hospital y del laboratorio de nuestra Unidad.

Por lo que respecta a otras enfermedades que padecían los sujetos incluidos en el estudio, solamente la diabetes mellitus se ha descrito que curse con alteraciones importantes del metabolismo fosfo-cálcico y con OP (177), pero sólo la presentaban 1 de los 49 etílicos y 5 de los 63 cirróticos, siendo en todos los casos controlada con dieta o hipoglucemiantes orales. No se excluyó a estos pacientes del estudio porque las alteraciones hepáticas que se producen en la cirrosis se sabe que afectan al metabolismo de los carbohidratos (123) y los 5 casos fueron diagnosticados de diabetes con posterioridad o simultáneamente al diagnóstico de cirrosis.

B) INCIDENCIA DE ENFERMEDAD OSEA METABOLICA

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que en el grupo de enfermos con cirrosis hepática el 21% padecían síntomas de enfermedad ósea (dolor óseo),

aumentando esta proporción en los subgrupos de cirróticos con ascitis (25%) y de cirrosis de origen etílico (29%). En los alcohólicos sin cirrosis el porcentaje de enfermos con dolores óseos fue del 22%.

Por lo que respecta a la existencia de fracturas recientes o antiguas, las habían padecido el 57% de los alcohólicos y el 25% de los cirróticos, aunque en este último grupo hay diferencias evidentes si la cirrosis es de origen etílico (29%) o de otro origen (14%). En cambio la presencia de fracturas vertebrales no traumáticas, objetivadas en la radiografía de columna, reflejó unas tasas similares, entre el 7% y el 12%, en todos los grupos de cirróticos y en los etílicos. La gran diferencia entre la tasa total de fracturas y la de fracturas vertebrales en los alcohólicos se debe a la alta incidencia de traumatismos que sufren estos sujetos, producidos en relación con los trastornos derivados de la intoxicación etílica aguda y de las alteraciones neurológicas que desarrollan (neuropatías, encefalopatía, etc.), que cursan con falta de atención, disminución de reflejos y trastronos del equilibrio, factores implicados en un aumento del número de accidentes.

Nuestros datos en etílicos crónicos concuerdan con los obtenidos por otros autores. Así el grupo de NILSSON (Suecia) en un estudio de 70 varones que habían sufrido fracturas de cadera, encuentra una tasa de alcoholismo del 19% frente al 2% en el grupo control (100),

en otro estudio describe una incidencia de fracturas en los alcohólicos del 51% (137), y de otro trabajo deducen que las fracturas óseas son cuatro veces más frecuentes en los etílicos que en un grupo control (145).

Las fracturas vertebrales son menos frecuentes; el aumento de riesgo de las mismas por el alcoholismo es según SEEMAN y cols. de 2.4 (101); WILKINSON y cols. refieren una incidencia total de fracturas en hombres alcohólicos del 32% pero sólo el 3% eran vertebrales. DIAMOND y cols. en un estudio de 40 pacientes con alcoholismo y enfermedad hepática encuentran fracturas en el 35% de ellos y fracturas vertebrales en el 15% (214), esto indica que la asociación de alcoholismo y hepatopatía incrementa el riesgo de fracturas vertebrales, y en nuestro estudio fue precisamente el grupo de cirróticos de origen etílico el que tenía el porcentaje más alto de fracturas vertebrales (12%).

Otros autores han obtenido resultados distintos, por ejemplo LALOR y cols. (111) no encuentra síntomas de enfermedad ósea ni fracturas en un grupo de 22 alcohólicos, aunque la biopsia ósea demostró OP u OM en el 50% de los casos; en cambio BIKLE y cols. refieren una incidencia de fracturas del 63% y de fracturas vertebrales del 100% en un grupo de 8 varones alcohólicos (110); estas variaciones pueden ser debidas a diferencias en los criterios de selección y al pequeño número de casos estudiado en comparación con los trabajos descritos

previamente.

Respecto a los estudios realizados en España, nuestros resultados son también muy parecidos: JORGE-HERNANDEZ y cols. describen la existencia de dolores óseos en el 31% de pacientes con cirrosis de origen etílico pero no hacen referencia a la presencia de fracturas (215), y DIEZ y cols. en 9 alcohólicos crónicos encuentran fracturas vertebrales en el 11% (141).

Nuestros resultados en los enfermos con cirrosis hepática respecto a la clínica de enfermedad ósea concuerdan con algunos de los descritos en la literatura, pero hay que tener en cuenta que muchos de estos trabajos están realizados en grupos de pacientes diferentes en lo relativo al sexo, etiología de la cirrosis, grado evolutivo, etc., por lo que es difícil compararlos con nuestros datos. La mayoría de los estudios se han realizado en enfermos con hepatopatías colostáticas, y en especial en la Cirrosis Biliar Primaria (CBP); en tales casos es muy alta la proporción de mujeres y se incluyen muchas postmenopáusicas. En la CBP se describen incidencias de dolores óseos entre el 0% (de 11 casos) (88) y el 66% (de 15 mujeres) (126), pero en este último estudio el 75% de las mujeres eran postmenopáusicas y algunas estaban en tratamiento con corticoides; no obstante, se puede deducir de otros trabajos que en la CBP presentan dolores óseos entre el 12% y el 42% de los pacientes y fracturas entre el 12% y el 14% (87, 124 - 126, 128,

129). Nuestros resultados no pueden ser comparados con estos trabajos porque nuestra población es de hombres y ninguno tenía CBP.

Otros autores han realizado estudios incluyendo diversos tipos de enfermedad hepática, tanto colostáticas como hepatocelulares, y de tales estudios se deduce la existencia de dolores óseos en un porcentaje de enfermos del 27% al 62%, y de fracturas del 25% (53, 56), predominando ambos en los pacientes con enfermedad colostática, y siendo los porcentajes algo más bajos en la enfermedad hepatocelular. En el estudio de STELLON y cols. sobre pacientes con hepatitis crónica activa en tratamiento con corticoides, la incidencia de dolores óseos fue del 12% con un 9% de fracturas (98). Nuestros resultados son similares a los de estos últimos trabajos, y las poblaciones estudiadas son más parecidas, aunque no iguales.

Resultados diferentes en la incidencia de síntomas de enfermedad ósea o de fracturas han sido referidos por SUAREZ JIMENEZ y cols. en Cádiz (173), que de un grupo de 68 enfermos hepáticos ninguno (0%) tenía dolores óseos o fracturas, a pesar de una incidencia de OP del 53%, no encontrando explicación para estos datos.

De lo dicho hasta ahora puede deducirse que nuestros pacientes etílicos y cirróticos presentan síntomas de enfermedad ósea y fracturas en una proporción similar a la descrita por muchos autores, que el hecho de

padecer ambos procesos incrementa algo esta proporción, y que en el alcoholismo ocurren con frecuencia fracturas que están relacionadas con traumatismos más que con la enfermedad ósea que padecen, aunque ésta evidentemente también influye.

Una valoración más objetiva de la existencia de enfermedad ósea puede realizarse cuantificando la masa ósea, tanto a nivel cortical como trabecular; en el primer caso nosotros hemos utilizado la radiogrametría (índices metacarpianos) y en el segundo caso la AFD (BMC y BMD). El problema que presentan estos métodos es el de definir a partir de qué valores de masa ósea puede considerarse que un paciente de edad y sexo determinados padece una OP. En general, se ha establecido el límite en dos desviaciones standard (DS) por debajo del valor medio de una población sana de igual edad y sexo, pero esto presenta el inconveniente de que poblaciones diferentes tienen distintos valores absolutos para definir la OP.

Los valores de masa ósea cortical (Índices Metacarpianos: "D - d" y "PCA") obtenidos en nuestros pacientes etílicos y cirróticos son significativamente más bajos ($p < 0.05$) que los del grupo control, excepto en el subgrupo de cirrosis de origen etílico. Nuestro grupo control ha sido reducido y resultó tener un valor medio de PCA ligeramente superior al descrito por otros autores (158, 179, 216), y una desviación standard muy

pequeña, lo que puede haber motivado que el 51% de los cirróticos y el 44% de los etílicos tengan valores inferiores a 1 DS de la media normal, y el 35% de los cirróticos y el 15% de los alcohólicos tengan valores inferiores a 2 DS de la media normal.

Este inconveniente no existe al comparar los valores de masa ósea trabecular (BMD a nivel de la columna lumbar: L2-L4) dado que el grupo control fue amplio (88 varones) y representativo de todas las edades. Este grupo es el descrito previamente por PEREZ CANO y cols. (213) ampliado con 27 nuevos casos, y es de destacar el descenso significativo de masa ósea que sufren los varones en la sexta década de la vida, que puede ser explicado por la coincidencia de la guerra civil española y los primeros años de la postguerra, con las carencias propias de tales acontecimientos, durante la adolescencia de estos sujetos. Los valores de BMD obtenidos en nuestro estudio son inferiores en todas las décadas tanto en los etílicos como en los cirróticos; estas diferencias fueron significativas ($p < 0.05$) en los etílicos sólo en la cuarta década, y en los cirróticos en todas las décadas de los 30 a los 70 años. El BMD presentó valores inferiores a 1 DS de la media normal en el 57% de los cirróticos y en el 35% de los etílicos, y era inferior a 2 DS en el 19% de los cirróticos y en el 12% de los alcohólicos.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos

por otros autores, que encuentran descensos de la masa ósea trabecular y cortical en los sujetos alcohólicos, siendo el hueso trabecular el más afectado (137 - 139). No obstante, existen diferencias entre los distintos autores en cuanto a los porcentajes de alcohólicos con enfermedad ósea y la cuantía de masa ósea perdida. Así BIKLE y cols. en un estudio mediante tomografía de vértebras lumbares describe descensos superiores a 1 DS en el 87%, y a 2 DS en el 62% de sus casos (110), mientras que FEITELBERG y cols. mediante AFD encuentran descensos de masa ósea vertebral superiores a 1 DS en el 50% y a 2 DS en el 6% de los alcohólicos estudiados (112); finalmente DIAMOND y cols. refieren que el 38% de sus pacientes con hepatopatías etílicas tenían una masa ósea menor que 2 DS respecto a sus controles (214).

Otros estudios realizados en enfermos con CBP también encuentran descensos de masa ósea trabecular y cortical, predominando también aquí las pérdidas de hueso trabecular y obteniendo también porcentajes diversos; de estos trabajos se deducen descensos superiores a 2 DS en huesos corticales en un porcentaje de pacientes entre el 6% y el 12%, y en huesos trabeculares entre el 14% y el 23%. En todos los estudios los valores medios de los índices metacarpianos o del BMD (calculados por AFS, AFD, o Tomografía vertebral) de los enfermos con CBP fueron inferiores a los de sus respectivos grupos controles (87, 88, 125, 128, 162, 217).

Estudios realizados en España en pacientes con hepatopatías crónicas, mediante radiogrametría, refieren incidencias de osteopenia en un porcentaje que varía entre el 37% y el 53% (147, 163, 164, 173), y GUAÑABENS y cols. en un estudio realizado en Barcelona, en 30 mujeres con CBP, mediante AFD, encuentran un BMD lumbar "bajo" en el 53% y "muy bajo" en el 20% de éstas (218).

Estos resultados no son diferentes de los obtenidos en nuestro estudio, y de todos se deduce que tanto el alcoholismo como las hepatopatías crónicas son causa de descensos importantes en la masa ósea, afectando predominantemente al hueso trabecular, pero también al hueso cortical.

En nuestro estudio resultan más fiables los resultados relativos a la masa ósea trabecular valorada mediante AFD por las razones antes expuestas, y si atendemos al criterio generalmente aceptado de un descenso superior a 2 DS para definir la existencia de enfermedad ósea (OP), podemos resumir que la incidencia de la misma en nuestros enfermos fue del 12% en los alcohólicos y del 19% en los cirróticos, porcentajes algo superiores a la incidencia de fracturas vertebrales (entre el 7% y el 12%), y ligeramente inferiores a la presencia del síntoma dolor óseo (21% y 22%). De los enfermos con fracturas vertebrales, en los cirróticos el 75% tenían el BMD, y el 50% el PCA, inferior a 2 DS de la media normal; y en los etílicos el 60% tenía el PCA menor de

2 DS, pero no el BMD.

Ninguno de los enfermos con hepatitis aguda tuvo síntomas de enfermedad ósea, ni valores anormales de masa ósea, como era lógico de esperar.

C) TIPO DE ENFERMEDAD OSEA

Otra importante cuestión que se plantea es el tipo de enfermedad ósea metabólica que padecen nuestros pacientes.

Clásicamente se venían describiendo dos tipos de enfermedad ósea en la ODH: la Osteoporosis (OP) y la Osteomalacia (OM) (14, 68, 69, 123). El diagnóstico de la OP puede hacerse por métodos incruentos de medición de masa ósea (Radiología, AFS, AFD, TAC, etc.) con las limitaciones que cada uno de estos métodos presenta, pero el diagnóstico de OM es fundamentalmente histológico.

Hasta hace poco tiempo se creía que la OM era frecuente en los pacientes con enfermedades colostáticas crónicas, y se producía por un déficit de vitamina D. Así muchos autores han descrito una elevada incidencia de OM en la CBP, encontrando en tales casos unos valores bajos de 25-OH-D3 o de 1,25-(OH)2-D3, y estando realizados la mayoría de estos trabajos en Reino Unido (53, 56, 59, 63, 89), lo que indica que los factores climáticos (luz solar) pueden tener gran influencia en el déficit

de vitamina D que sufren sus pacientes. Además, el tratamiento con dicha vitamina corrige la OM en la mayoría de estos casos (59, 122, 167). De estos estudios puede deducirse que los enfermos con hepatopatías colostáticas con exposición solar baja tienen un déficit de vitamina D que puede originar OM.

Estudios realizados en otros países como EE. UU., Canadá, Alemania (90, 125, 126) o por otros autores ingleses (54), no encuentran OM en sus pacientes con CBP.

Trabajos recientes han criticado la elevada incidencia de OM encontrada por algunos autores, en base a unos criterios histológicos y de técnica bióptica estrictos, que cuando son aplicados muestran que la incidencia de esta enfermedad ósea es muy baja, incluso en pacientes con hepatopatías crónicas colostáticas (129, 133, 217).

Por lo que respecta a las enfermedades hepatocelulares crónicas (no colostáticas), incluídas las de origen etílico, y al etilismo crónico, todos los autores coinciden en el hallazgo de que es la OP la enfermedad ósea que de forma predominante padecen estos pacientes (110, 143, 214, 219).

Los estudios realizados en España en enfermos alcohólicos (141, 220), en la CBP (134, 135) y en otros tipos de cirrosis (172, 215, 221), mediante biopsias óseas, sólo encuentran OP, y en ningún caso signos de OM, teniendo estos pacientes valores de 25-OH-D dentro

del rango normal.

Nosotros no hemos realizado biopsia ósea a nuestros pacientes, en primer lugar porque se trata de un método cruento, y por tanto molesto, con el riesgo añadido en los cirróticos de posibles complicaciones hemorrágicas debido a sus trastornos de coagulación; porque requiere personal muy cualificado para su correcta interpretación, y porque además sólo refleja el estado metabólico del hueso biopsiado (cresta iliaca) que no tiene necesariamente que corresponder a los hallazgos en huesos clínicamente más relevantes (133, 217, 222).

El no haber practicado la biopsia ósea nos impide descartar con absoluta certeza la existencia de OM, pero en los estudios radiográficos practicados no hemos encontrado en ningún caso signos típicos de esta enfermedad, y sí los hemos encontrado de OP. Además, ninguno de nuestros enfermos padecía una hepatopatía colostática, nuestro clima es bastante soleado, y no encontramos valores de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ por debajo del rango normal en ningún paciente, por lo que a la vista de estos hallazgos, y los de otros autores ya expuestos, consideramos que en nuestro medio es con toda probabilidad la OP la enfermedad ósea que se asocia al alcoholismo y a la ODH.

En segundo lugar, debemos considerar si se trata de una OP generalizada o predomina en determinados tipos de huesos, es decir, si afecta al hueso trabecular, al

cortical o a ambos, y si esto depende del tipo de enfermedad.

En nuestro trabajo, tanto la radiogrametría como la AFD han revelado la existencia de OP en el hueso cortical (metacarpianos) y en el trabecular (vértebras) en alcohólicos y en cirróticos; y esto coincide con los hallazgos de la mayoría de los estudios realizados tanto con métodos incruentos (110, 137 - 139, 219) como con biopsias (128). COMPSTON, en su magnífica revisión sobre la ODH, afirma que los cirróticos presentan OP afectando a huesos trabeculares en un porcentaje de casos entre el 9% y el 60% (según diversos estudios) pero que en general estaría en torno al 36%; y OP cortical entre el 28% y el 30%; ambos tipos de OP la presentan también los enfermos con alcoholismo crónico (133).

En general, se afecta en mayor proporción el hueso trabecular que el cortical (87, 110, 128, 137, 219), y aunque en nuestros pacientes parece predominar la afección cortical, pensamos que esto podría deberse a las razones expuestas previamente: un reducido grupo control con un índice metacarpiano (PCA) muy homogéneo, con una desviación standard muy baja, lo que aumenta nuestro porcentaje de enfermos con valores inferiores a 2 DS.

Respecto al tipo metabólico de OP, de "bajo turnover" o de "alto turnover", que presentan los alcohólicos y los cirróticos, lo discutiremos más adelante al

comentar los resultados de los parámetros bioquímicos y hormonales.

Finalmente, el grado de OP en los enfermos alcohólicos y cirróticos no tuvo correlación valorable con la cantidad de etanol ingerido, con los años de evolución de la enfermedad, ni con el grado evolutivo (grado de Child-Turcotte) de la cirrosis, lo que concuerda con los hallazgos de otros autores (87, 173, 215, 219), y sugiere que las alteraciones que originan la ODH están presentes desde el inicio de la enfermedad hepática.

D) MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ENFERMEDAD OSEA

Para valorar los diversos factores implicados en la aparición de OP en nuestros enfermos estudiamos su régimen de vida, alimentación, hábitos tóxicos y tratamientos médicos a que estaban sometidos, así como distintos parámetros bioquímicos y hormonales relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico.

Los factores determinantes de la masa ósea de una población y los factores de riesgo del desarrollo de OP involutiva han sido ampliamente descritos por los estudiosos de este tema. Tales factores incluyen: edad, sexo, raza, estado de nutrición y peso corporal, ejercicio físico, factores climáticos, ingesta de calcio y otros nutrientes, consumo de tóxicos como el café, tabaco o alcohol, así como el padecimiento de ciertas enfer-

medades y determinados tratamientos médicos (101, 102, 136, 177, 223, 224). Estos factores que influyen en las personas sanas, también lo hacen en los pacientes con alcoholismo y/o hepatopatías crónicas, y debe tenerse en cuenta su posible contribución a la enfermedad metabólica ósea.

En nuestro estudio sólo hemos valorado aquellos factores que pueden sufrir modificaciones voluntarias por parte del enfermo, como son el grado de ejercicio físico, de exposición solar, la dieta y el consumo de alcohol.

El grado de actividad física de nuestros pacientes con alcoholismo crónico fue ligeramente superior al del grupo control por ser algo más jóvenes y estar en edad laboral; en cambio los cirróticos tenían unos porcentajes superiores de reposo, sobre todo en el subgrupo con ascitis (por su estado general y por prescripción médica). Este tipo de vida tiene importancia etiológica en la ODH ya que la falta de ejercicio produce pérdida de masa ósea (102, 177, 224), que es muy acusada durante la inmovilización (81).

El grado de exposición solar fue más bajo también en los cirróticos (sobre todo con ascitis) que en los restantes grupos, y esto tiene importancia porque al no recibir la radiación UV solar se priva al organismo de su principal fuente de vitamina D (15 - 18, 26); además la otra fuente de vitamina D, la ingerida con los

alimentos, fue también baja en la mayoría de nuestros casos (entre el 53% y el 79% según los grupos), lo que debe haber contribuido a que sea precisamente el grupo de cirróticos con ascitis el que tiene valores más bajos de 25-OH-D. No obstante, el hecho de que todos los pacientes tuvieran valores de 1,25-(OH)₂-D₃ dentro del rango normal, y que los valores de 25-OH-D de todos los grupos (incluidos los cirróticos) fueran más altos en los meses de verano, nos hace pensar que la abundancia de días soleados que caracteriza nuestro clima impide que se produzcan déficits importantes de vitamina D, incluso cuando se reduce de forma significativa la exposición solar, y por tanto su importancia etiológica en la ODH es muy baja en nuestro medio, como lo demuestra la ausencia de OM en climas como el nuestro y su mayor incidencia en regiones con poco sol (134).

Muy pocos enfermos de este estudio tenían valores elevados de bilirrubina, y los valores de 25-OH-D en esos casos han sido heterogéneos, por lo que no hemos podido comprobar si el aumento de pigmentación cutánea puede interferir en la síntesis endógena de vitamina D. De los datos de otros autores se deduce que la ictericia no dificulta la acción de la luz UV a nivel cutáneo en la síntesis de esta vitamina (133).

También en otros estudios se ha encontrado una ingesta deficiente de vitamina D en cirróticos así como una exposición solar baja (54, 59, 69, 111, 129).

El estado de nutrición y una alimentación equilibrada son otros factores que influyen en la masa ósea. Los pacientes con etilismo crónico y los cirróticos suelen estar malnutridos (105), y en nuestro trabajo el peso corporal fue significativamente inferior en estos enfermos que en los controles, lo que aumenta el riesgo de padecer OP. Una buena nutrición, y más aún la obesidad, protegen de la pérdida de masa ósea (101, 136, 177).

La ingesta de calcio en cantidades adecuadas es uno de los factores más importantes para el desarrollo y mantenimiento de una masa ósea adecuada. La ingesta media de calcio en la población general oscila entre 0.5 y 1 gramo al día (225), siendo las recomendaciones del "Committee on Dietary Allowances" de EE. UU. de un mínimo de 800 mg/día. No obstante, estudios recientes han comprobado que la mayoría de la población no alcanza este mínimo, y que además esta cantidad es insuficiente en las personas adultas sobre todo si existen factores de riesgo como el stress, tratamientos farmacológicos (diuréticos, antiácidos, etc.), tabaquismo, sedentarismo, etc. (223). Por otra parte, la biodisponibilidad del calcio ingerido con los alimentos depende en gran medida del tipo de sal cálcica y del estado digestivo de la persona (196, 226 - 228). En función de estos hallazgos, actualmente se piensa que las necesidades de calcio diarias son del orden de 1 a 1.5 gramos, y quizás mayores

en los pacientes con riesgo de OP (177, 223).

La ingesta media diaria de calcio en los grupos de nuestro estudio osciló entre 600 y 900 mg, siendo la más baja la del grupo control, sin diferencias significativas. No obstante, de lo dicho anteriormente podemos deducir que la mayoría de nuestros enfermos tenían una dieta deficitaria de calcio, dado que sus requerimientos estarían aumentados.

El estado de nutrición deficiente de alcohólicos y cirróticos en lo referente a principios inmediatos, vitaminas y minerales, no sólo está motivado por una dieta inadecuada, sino también por la existencia de una digestión y absorción intestinal alteradas (60, 62, 103, 104). Nosotros hemos estudiado la absorción intestinal de grasas, vitamina D y calcio en nuestros pacientes, los cuales mostraron una absorción de calcio significativamente disminuída y más alterada a medida que aumentó el grado de insuficiencia hepática; en cambio, la absorción de grasas y de vitamina D estaban conservadas y no fueron significativamente diferentes en ninguno de los grupos de enfermos con respecto al grupo control.

Estos resultados, que pueden parecer a primera vista paradójicos, coinciden en gran medida con los obtenidos por otros autores, ya que la mayoría han encontrado alterada la absorción intestinal de calcio en alcohólicos y en distintos tipos de cirrosis (54, 78, 82 - 86, 88, 106, 125, 126, 135, 217), mientras que la

absorción de grasas y de vitamina D se han encontrado bajas fundamentalmente en la cirrosis de tipo colostático (en la CBP) que tienen una mayor incidencia de esteatorrea (59, 63 - 66), y se suelen conservar en valores aceptables en el alcoholismo y en la cirrosis de tipo hepatocelular (65, 67, 83, 108, 133). Ninguno de nuestros pacientes tenía una enfermedad colostática ni evidencias clínicas de esteatorrea, lo que justifica nuestros resultados en los diferentes tipos de absorción.

No obstante, el método empleado por nosotros para la valoración de la absorción de grasas, que ha demostrado ser eficaz y menos molesto que los métodos clásicos (200 - 202), ha presentado el inconveniente de ser difícil de interpretar, ya que al partir de valores basales de triglicéridos muy diferentes según el grupo de pacientes, no pueden compararse los porcentajes de incremento entre los distintos grupos; por ello pensamos que nuestros resultados en este test deben ser interpretados con cautela.

El hecho de que exista una clara alteración de la absorción intestinal de calcio estando respetados otros tipos de absorciones sugiere la existencia de un factor etiopatogénico individual para la deficiencia de absorción cálcica en la cirrosis hepática y en el alcoholismo.

La absorción intestinal de calcio se realiza por dos mecanismos diferentes: uno de transporte activo y

otro de difusión pasiva, ambos dependientes de la vitamina D; cuando la ingesta de calcio o la concentración intraluminal intestinal del mismo es alta predomina la difusión pasiva, y cuando el calcio ingerido o su concentración luminal son bajos predomina la absorción por transporte activo (225). El principal factor regulador de la absorción de calcio es el 1,25-(OH)₂-D₃, habiéndose demostrado la dependencia de su transporte activo respecto de este metabolito, y su importante papel permisivo sobre el proceso de difusión pasiva (225); los mecanismos íntimos de esta regulación no se conocen por completo aunque se sabe que el 1,25-(OH)₂-D₃ activa la síntesis de ciertas proteínas transportadoras de calcio (16, 17).

Otros factores que influyen sobre la absorción de este mineral son: la PTH, con un efecto indirecto a través de la estimulación de la síntesis renal del 1,25-(OH)₂-D₃; el fosfato, que forma complejos fosfo-cálcicos insolubles en el intestino; y con menos influencia la lactosa y otros azúcares, el etanol, los corticoides, los anticonvulsivantes, etc., que disminuyen la absorción de calcio. El sodio en altas concentraciones a nivel de la luz intestinal inhibe la absorción de calcio, pero es necesaria su presencia en el líquido extracelular a nivel del borde contraluminal de la célula intestinal para el intercambio de calcio por sodio (16, 17, 106, 225).

Nosotros pensamos que la alteración de la absorción intestinal de calcio en nuestros pacientes se debe más a un defecto relacionado con el metabolismo de las hormonas calciotropas y mineral, que comentaremos más adelante, que a factores puramente digestivos como el déficit de sales biliares, insuficiencia pancreática, edema de mucosa intestinal o éstasis linfático secundarios a la hipertensión portal (62, 103, 104), pudiendo estar estos últimos implicados en la existencia de otros déficits de absorción (grasas, vitaminas, etc.) en enfermos con colostasis que sufren esteatorrea, o en grados avanzados de hipertensión portal. Esto explicaría que nuestros pacientes con ascitis tuvieran también valores más bajos en la absorción de grasas y de vitamina D.

En este estudio utilizamos una sobrecarga oral de 25-OH-D3, y no de vitamina D3, para valorar la absorción intestinal, en función de su medición posterior en el suero mediante RIA, evitando así el uso de más isótopos radiactivos, y aunque las vías de absorción de ambos metabolitos no son idénticas, sí son bastante similares (23, 24), y los estudios realizados con una u otra forma de la vitamina muestran resultados muy parecidos (61, 63 - 66). Por ello consideramos que nuestro método y nuestros resultados son totalmente válidos para interpretar la situación de la absorción intestinal de vitamina D en todos los grupos estudiados.

Otros de los factores que condicionan la pérdida de masa ósea son diversos tratamientos farmacológicos. Aunque está bien establecido que los glucocorticoides, algunos anticonvulsivantes, la colestiramina, ciertos antibióticos, la heparina, el litio, etc. alteran el metabolismo fosfo-cálcico y producen OP por diversos mecanismos (70, 177, 223), ninguno de nuestros enfermos o controles estaba sometido a tratamiento con cualquiera de estas drogas. En cambio fue frecuente el tratamiento con diuréticos (espironolactona y/o furosemida, 48%), con lactulosa (27%), y con ranitidina y/o antiácidos (46%) entre los cirróticos, y sólo algunos de los etílicos crónicos (6%) estaba en tratamiento con ranitidina y/o antiácidos. Los diuréticos habitualmente utilizados en los cirróticos para evitar o reducir la ascitits producen un aumento de la excreción renal de sodio, pero también de calcio, magnesio y, en menor cuantía, de fósforo (94, 225, 229), que a la larga provocan cambios metabólicos que pueden conllevar pérdidas de minerales del hueso.

Los antiácidos producen también disturbios del metabolismo fosfo-cálcico al aumentar la excreción urinaria de calcio y magnesio y disminuir la de fosfatos, y al aumentar la concentración sérica de aluminio que puede depositarse en el hueso induciendo el desarrollo de la osteopatía alumínica (91 - 93). Además la disminución del pH gástrico provocada por los antiácidos o por la

ranitidina disminuye la eficiencia de la absorción intestinal de determinadas sales cálcicas (226).

La lactulosa, como laxante, puede provocar pérdidas intestinales de electrolitos y de otras sustancias; si esto puede llegar a condicionar trastornos en el metabolismo mineral se desconoce en la actualidad.

La frecuencia con que se utilizaron todos estos fármacos en nuestros enfermos con cirrosis obliga a tener en cuenta su papel etiopatogénico en la ODH.

Entre los hábitos tóxicos que pueden tener relación con pérdidas de masa ósea sólo hemos valorado el etilismo crónico, y de nuestros resultados se deduce que el alcoholismo origina OP independientemente de que haya o no daño hepático. Los mecanismos por los que se origina esta OP son diversos, pero hemos podido comprobar que los etílicos crónicos están peor nutridos (peso inferior al del grupo control), tienen una absorción intestinal de calcio baja y unos valores de osteocalcina sérica bajos, lo que sugiere un efecto tóxico del etanol a nivel digestivo y óseo, con una disminución de la actividad osteoblástica. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores (106, 115, 116, 214).

La mayoría de los autores han descrito la existencia de un déficit de magnesio en el alcoholismo, y aunque el valor medio de magnesio sérico en nuestro grupo de etílicos fue normal, un 20% de ellos tenía hipomagnesemia, por lo que no podemos excluir la existencia

de un déficit global de este mineral, ya que menos del 1% del magnesio corporal total está presente en el suero, y en los trabajos de otros autores se muestra que la mayoría de los alcohólicos tienen valores de magnesio sérico normal con un déficit evidente del pool intercambiable de este ión (108, 109, 111, 115). Por este motivo, y a pesar de que no hemos podido realizar determinaciones del contenido total corporal de magnesio, pensamos que nuestros alcohólicos tienen un déficit del mismo aunque presenten, como grupo, un valor medio normal.

Nuestro grupo de pacientes etílicos tenía una fosfaturia algo baja, y aunque se ha descrito la hiperfosfaturia como un efecto del etanol, también se sabe que la supresión de la ingesta etílica cursa con una disminución de la excreción de fosfatos compensadora, y los alcohólicos incluidos en este trabajo habían interrumpido su ingesta etílica poco tiempo antes del mismo.

Por tanto, podemos concluir que el etanol produce OP al alterar diversos procesos implicados en la homeostasis fosfo-cálcica, siendo estas alteraciones muy parecidas a las que se producen en la cirrosis hepática, como veremos más adelante.

Los estudios hematológicos, bioquímicos y hormonales realizados en los diferentes grupos del presente estudio, nos han proporcionado información sobre el estado del metabolismo mineral en estas enfermedades, y

las alteraciones encontradas pueden ayudarnos a conocer mejor los mecanismos patogénicos de la ODH.

Los valores de hematocrito, VCM, TP y TPT, proteínas totales, albúmina, gammaglobulinas, bilirrubina, GOT, GPT y GGT obtenidos en cada grupo están en consonancia con lo esperado y descrito clásicamente en enfermedades como la hepatitis aguda, el etilismo y la cirrosis hepática. Así, había cierto grado de anemia, trastornos de la coagulación, hipoalbuminemia con hiper-gammaglobulinemia, y aumento de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas en el grupo de cirróticos; los alcohólicos tenían un VCM y una GGT elevados; y en el grupo de hepatitis agudas prácticamente todos tenían elevación de la bilirrubina y de las transaminasas.

El hecho de que en todos los casos estudiados los valores de creatinina sérica y del aclaramiento de creatinina estuvieran dentro del rango normal excluye la existencia de insuficiencia renal y descarta este origen en la enfermedad ósea metabólica de nuestros enfermos.

Los valores de alfa-fetoproteína fueron normales en todos los casos, lo que unido a otras evidencias clínicas, radiográficas y ecográficas, nos permitió descartar la presencia de tumores en estos pacientes, lo cual es importante pues las neoplasias pueden alterar el metabolismo fosfo-cálcico por diversos mecanismos (230).

Por lo que respecta al estudio de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral,

nuestros resultados no difieren de los obtenidos por la mayoría de los investigadores. Los valores de calcio sérico total corregido en función de la albúmina fueron normales y sin diferencias significativas entre los grupos, pero no ocurre esto cuando se corrige en función de las proteínas totales. Se ha descrito que en pacientes con alteraciones en la proporción de las proteínas séricas el calcio debe corregirse en función de los valores de albúmina (205), y los cirróticos tenían hipoalbuminemia con hipergammaglobulinemia. Además la fracción de calcio plasmático que circula unida a las proteínas lo hace en su mayor parte unido a la albúmina (225). Finalmente, en nuestro estudio existe una correlación significativa entre los valores de calcio total corregido para la albúmina y los de calcio iónico, siendo también estos últimos normales en todos los grupos; no hubo, en cambio, correlación entre el calcio iónico y el calcio corregido para las proteínas totales. Por tanto, la interpretación de los valores séricos de calcio total en las hepatopatías debe hacerse siempre teniendo en cuenta los valores de albúmina.

El fósforo sérico ha sido normal en todos los grupos, sin diferencias entre ellos. En cambio, el magnesio sérico estaba significativamente disminuido en los cirróticos con ascitis y en aquellos con peor función hepática, y elevado en el grupo con hepatitis aguda. Aunque en los demás grupos el valor medio de magnesio

sérico no fue significativamente inferior al del grupo control, lo cierto es que el 21% de los alcohólicos, el 36% de los cirróticos no etílicos y el 41% de los cirróticos etílicos tenían valores de magnesemia por debajo de 1.8 mg% que es el límite inferior de la normalidad en nuestro laboratorio central de Bioquímica. Además, como ya comentamos previamente, muchos autores encuentran valores séricos de magnesio dentro del rango normal en pacientes que tienen un evidente déficit del contenido corporal total del mismo (108, 109, 111, 115, 229).

Las causas de la hipomagnesemia están en relación con una deficiente ingesta alimentaria, déficits de absorción intestinal y aumento de la excreción renal que puede ser producido por el alcohol y por los diuréticos (108, 229, 231). El mayor déficit encontrado en el grupo de cirróticos con ascitis puede explicarse por el uso de diuréticos en estos pacientes y, quizás también, por el posible "secuestro" de este ión en el líquido ascítico.

La hipermagnesemia encontrada por nosotros en la hepatitis aguda ha sido previamente descrita por otros autores (229, 232), es de grado leve o moderada (menos de 4 mEq/l) y se debe a la liberación del magnesio intracelular por necrosis de los hepatocitos, células con una elevada concentración de este ión (233).

Nuestros resultados en lo relativo al calcio

iónico, calcio total corregido, fósforo y magnesio séricos son similares a los obtenidos por la mayor parte de los investigadores, tanto en la cirrosis hepática (53, 54, 56, 73, 80, 85 - 89, 125, 126, 129, 143, 217) como en el alcoholismo (111, 112, 141, 147, 214), estando en casi todos los trabajos estos valores normales. Coincidimos también en no encontrar diferencias en los valores medios de estos iones entre aquellos pacientes con enfermedad ósea y los que no la presentan (144, 219), y tampoco en función del grado de insuficiencia hepática (146, 147, 215). Por tanto, parece ser que las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en estas enfermedades no cursan o no se traducen en modificaciones valorables de las concentraciones séricas de estos minerales.

En lo referente a los parámetros urinarios que hemos estudiado en los distintos grupos de pacientes, cabe destacar en primer lugar, y como ya hemos comentado antes, que todos ellos tenían un aclaramiento de creatinina normal.

La calciuria (en mg/día o en función de la creatinina) fue algo más baja en los enfermos que en el grupo control, manteniéndose dentro del rango considerado como normal, de 100 a 200 mg/día (225), pero el grupo de enfermos cirróticos con ascitis presentó valores de calciuria significativamente bajos. Al agrupar a los cirróticos en función del grado de insuficiencia hepática

también se observa que la calciuria es más baja en los que tienen mayor grado de insuficiencia.

Los resultados obtenidos por otros autores son heterogéneos y difíciles de comparar con los nuestros pues muchos de los estudios están realizados con poblaciones diferentes, o no especifican el grado de lesión hepática, ni si los enfermos tenían o no ascitits, etc. Algunos encuentran la calciuria normal (88, 110, 217) y otros baja (53, 63, 73, 87, 126).

Los estudios realizados por otros españoles en cirrosis de origen alcohólico, encuentran una excreción renal de calcio normal (146), o elevada (147), pero en este último estudio se atribuye dicho hallazgo al consumo actual de etanol, circunstancia que en nuestros pacientes no se daba. Otro trabajo publicado por JORGE-HERNANDEZ y cols. (215) describe valores de calciuria normales en cirróticos de origen etílico, sin encontrar diferencias en función del grado de Child de sus pacientes. No obstante, resultados similares a los nuestros fueron obtenidos en 1974 por SCHULLER y cols. (84), encontrando la calciuria baja en un grupo de 28 pacientes con cirrosis hepática de diferentes etiologías, y siendo aún más baja en los enfermos que tenían ascitis.

Las causas de hipocalciuria en nuestros cirróticos pueden ser varias. En condiciones normales, el calcio filtrado a través del glomérulo renal es reabsorbido en un 96 a 99%. El 50 a 60% se reabsorbe en el túbulo

contorneado proximal mediante un mecanismo de transporte similar al del sodio, el cual arrastra al calcio hacia el espacio peritubular; este mecanismo no es influenciado por la PTH. En el segmento de nefrona entre el túbulo proximal y el distal se reabsorbe el 20% del calcio filtrado, los mecanismos a este nivel son peor conocidos pero parecen ser similares a los del túbulo proximal, es decir dependientes del sodio. Finalmente, del 10 al 15% del calcio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado distal por un mecanismo activo estimulado por la PTH (225, 233).

Los factores reguladores de la reabsorción renal de calcio son varios, los más importantes son: la tasa de filtración glomerular, el sodio y el volumen extracelular, la calcemia, la PTH y los diuréticos. La vasodilatación renal, que aumenta la tasa de filtración glomerular, causa un incremento paralelo en la excreción de sodio y calcio, la infusión salina tiene el mismo efecto, la hipercalcemia y la hipocalcemia tienen efectos directos sobre el transporte de calcio en el túbulo renal, la PTH incrementa la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal, y los diuréticos, tanto la furosemida como la espironolactona, aumentan la excreción renal de sodio y calcio (94, 225, 233).

En los enfermos cirróticos, el calcio filtrado a través del glomérulo puede ser más bajo, pues, aunque suelen tener cifras de calcemia normales, tienen una

ingesta de calcio relativamente baja y una absorción intestinal del mismo deficiente. El hecho de que en nuestros cirróticos existiera una correlación significativa entre la calciuria y la absorción intestinal de calcio apoya esta hipótesis. Además, nosotros pensamos que otra importante causa de hipocalciuria en los cirróticos está originada por la disminución de la excreción de sodio que presentan estos pacientes, que está en íntima relación con la patogenia de la ascitis.

Efectivamente, en los enfermos cirróticos existe una deficiente excreción de sodio y agua ya desde las primeras fases de la enfermedad, que se agrava en los cirróticos con ascitis. Los mecanismos causantes de estas alteraciones renales, que acaban conduciendo a la insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorenal), han sido estudiados por varios autores y en la actualidad se admite la existencia de una hipovolemia "efectiva" que produce una disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular; también existe en los cirróticos un aumento de la actividad nerviosa simpática que provoca vasoconstricción renal, una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con un hiperaldosteronismo secundario, y un posible déficit de factores vasodilatadores renales tales como las prostaglandinas, el sistema calicreína-bradiginina y de la hormona natriurética (234 - 241). Estas alteraciones vasculares y neuro-hormonales se traducen en una

hiperreabsorción de sodio a todos los niveles de la nefrona y ya hemos comentado que el sodio arrastra al calcio en su reabsorción. Nosotros además hemos podido comprobar en nuestros enfermos con cirrosis que la calciuria estaba significativamente disminuída en aquellos que tenían o habían tenido alguna vez ascitis (Calciuria: 91 ± 51) respecto a aquellos cirróticos que nunca tuvieron esta complicación (Calciuria: 208 ± 106 , $p < 0.001$), hecho que va a favor de la hipótesis de que la hipocalciuria está principalmente motivada por la disminución de la excreción renal de sodio, que es mayor en los enfermos que desarrollan ascitis.

Otros factores como la PTH parecen tener poca influencia en la hipocalciuria de los cirróticos, pues en nuestros enfermos el valor medio de esta hormona era más bajo que en los controles.

La fosfaturia, aunque estaba dentro del rango normal, fue más baja en los cirróticos que en el grupo control, sobre todo en aquellos con ascitis, lo que apoya la existencia de una reabsorción renal aumentada, también en este caso en relación con la hiperreabsorción de sodio en el túbulo proximal, ya que el transporte de fósforo en la nefrona se realiza por un mecanismo de cotransporte sodio-dependiente (242). La hipofosfaturia de los cirróticos, junto a unos valores normales del umbral y de la reabsorción tubular fraccional de fosfatos, confirma la inexistencia de hiperparatiroidismo en

nuestros pacientes.

Nuestros resultados, en este aspecto, coinciden con los de otros autores que encuentran una fosfaturia normal o baja en cirróticos, con normalidad de los demás parámetros del manejo renal del fósforo (88, 110, 146, 147, 215). Sólo en aquellos estudios que existió OM o déficit de vitamina D estaban alterados estos parámetros (85, 89).

En el grupo de etilismo crónico, sin cirrosis, obtuvimos valores de calciuria y fosfaturia bajos, y aunque está descrito que el etanol produce incrementos en la excreción renal de ambos iones (108) e incluso puede provocar una disfunción tubular compleja (107), nuestros pacientes eran abstinentes desde hacía poco tiempo, por lo que podían encontrarse en una fase de recuperación del calcio y fósforo corporal que cursaría con aumento de su reabsorción renal.

Otro punto importante a discutir se refiere a los resultados de los marcadores bioquímicos de la actividad de las células óseas.

Nosotros hemos estudiado la fosfatasa alcalina y la osteocalcina séricas, ambas consideradas marcadores de actividad osteoblástica, en cambio no hemos podido estudiar la hidroxiprolina urinaria que se considera un índice de actividad osteoclástica (149).

La fosfatasa alcalina sérica estaba elevada en el 53% de los cirróticos, pero fue normal en todos los

etílicos crónicos sin hepatopatía. Este marcador de actividad ósea presenta un gran inconveniente en los enfermos con hepatopatías, que es la existencia de isoenzimas de origen hepático que provocan un aumento de las cifras totales séricas, sobre todo si hay colostasis. Así parece suceder en nuestro caso, pues los cirróticos que tenían elevada la fosfatasa alcalina eran los que tenían valores más altos de bilirrubina sérica, y además existió una correlación significativa de la fosfatasa alcalina con parámetros indicativos del grado de función hepática tales como bilirrubina, albúmina y el TP, y, sin embargo, no existió correlación con ninguno de los parámetros del metabolismo mineral. Además, el 92% de los pacientes con hepatitis aguda tenían la fosfatasa alcalina elevada y ninguno padecía enfermedad ósea metabólica, y aquellos etílicos crónicos que sí la padecían tenían valores séricos de esta enzima dentro del rango normal. Todo esto nos lleva a pensar que la elevación de la fosfatasa alcalina en los cirróticos se debe a un incremento de las isoenzimas hepáticas, y en esto coincidimos con la mayoría de los autores, que así lo han confirmado (53, 54, 56, 65, 82, 125), y por tanto, su determinación carece de valor como marcador del "turnover" óseo en tales enfermos si no se cuantifican las isoenzimas de origen óseo.

La osteocalcina (BGP) es sintetizada por los osteoblastos, siendo este proceso dependiente de la

vitamina K. En presencia de esta vitamina se produce la síntesis de la forma activa o carboxilada de la BGP, que tiene capacidad para unirse a la hidroxapatita acumulándose en la matriz ósea, por el contrario si existe un déficit de vitamina K predomina la síntesis de la forma inactiva que tiene mucha menos capacidad de unirse al hueso y pasaría en mayor proporción a la circulación (149, 150, 243, 244).

En nuestros enfermos con cirrosis los valores medios de BGP sérica fueron normales, aunque existió una gran dispersión de datos (bajos, normales y altos), sin relación con el grado de función hepática, ni con el TP o la terapéutica con vitamina K. La interpretación de estos resultados es difícil, pues el radioinmunoensayo no distingue las formas activa o inactiva de la BGP, y por tanto no podemos descartar que en los casos en que resultó estar elevada fuera debido a la presencia de formas inactivas originadas por el déficit de vitamina K que existe en la cirrosis hepática. No obstante, el hecho de que el 20% de los cirróticos tuvieran valores bajos, y el 70% valores normales, frente a un 10% con valores sólo ligeramente elevados, inclina a pensar en una situación de "bajo turnover" óseo en estos pacientes.

En el grupo de etílicos crónicos sin hepatopatía, que presumiblemente no tienen déficits de vitamina K (TP normal), la BGP sérica fue baja en la mayoría de

ellos (60%) y ninguno tuvo valores elevados, datos que orientan claramente hacia una situación de "bajo turnover" óseo.

Otros autores han descrito la existencia de valores bajos de BGP en la cirrosis hepática (80, 87, 130, 151) y en el alcoholismo crónico (214), sugiriendo una OP de "bajo turnover" en ambas enfermedades, lo que parece quedar confirmado mediante estudios histológicos óseos (87, 90, 110, 141, 214, 219). La causa de esta situación metabólica ósea parece ser una inhibición de la función osteoblástica en la cirrosis y una disminución de la vida media de los osteoblastos en el etilismo, producidas ambas por efectos tóxicos sobre estas células (87, 116, 133, 214).

Por último, el papel etiopatogénico de las alteraciones de las hormonas calciotropas en la enfermedad ósea de cirróticos y etílicos ha sido ampliamente estudiado y nosotros también hemos querido evaluarlo en nuestros pacientes.

La calcitonina estaba elevada en los cirróticos con mayor grado de insuficiencia hepática, y solamente cuatro enfermos tenían niveles no detectables por el RIA. Estos resultados son similares a los de JORGE-HERNANDEZ y cols., que también encuentran un mayor aumento de esta hormona a medida que empeora la función hepática (146, 215). En los alcohólicos crónicos la calcitonina fue normal, coincidiendo también nuestro

resultado con el de otro grupo español (147). En los demás trabajos consultados no se han estudiado los niveles de calcitonina en cirróticos ni en alcohólicos con enfermedad ósea. No obstante, la elevación que se ha encontrado en la cirrosis avanzada parece reflejar un defecto del catabolismo de esta hormona, que se realiza en el hígado, más que una alteración con implicaciones homeostáticas, dado que correlacionó con el grado de Child y no con parámetros del metabolismo fosfo-cálcico.

Por lo que respecta a la hormona paratiroidea (PTH), existen muchos estudios pero con resultados dispares. Esto se debe fundamentalmente a dos causas: uso de poblaciones difíciles de comparar (distintas edades, sexos, tipo de hepatopatía, etc.) y empleo de RIAs diferentes con anticuerpos dirigidos contra distintas fracciones de la hormona.

Lo primero que habría que definir es cual es el RIA más adecuado para el estudio de la PTH en estos enfermos. La PTH se sintetiza en las glándulas paratiroides y es liberada a la circulación en forma de hormona intacta de 84 aminoácidos (1-84 aa), pero también se liberan pequeñas cantidades de fragmentos C-terminales inactivos. Su catabolismo se realiza en el riñón, que capta tanto la PTH intacta como sus fragmentos, y es a su vez fuente de nuevos fragmentos que pasan a la circulación; el hígado participa también de una forma prominente en el catabolismo de la PTH, pero sólo capta PTH

intacta liberando también fragmentos activos e inactivos; finalmente, el hueso es el tercer sistema catabólico y presenta una alta afinidad por los fragmentos N-terminales activos (1-34 aa). De los tres, el hígado parece ser el más importante y el que genera la mayoría de los fragmentos C-terminales (245, 246). Por tanto, las formas de PTH circulantes son heterogéneas, y en su mayor parte consisten en fragmentos inactivos que contienen las porciones media y C-terminal de la molécula. La vida media de los fragmentos inactivos (de 30 a 120 minutos) es también superior a la de la hormona intacta (menos de 5 minutos) (208, 245, 247).

Existen diversos tipos de RIA, con anticuerpos dirigidos contra las porciones N-terminal, media, C-terminal, y contra la molécula intacta de PTH; la mayoría de los autores refieren que la estimación de la PTH intacta es la que mejor discrimina a los pacientes con desordenes del metabolismo cálcico (208, 248 - 250). Es lógico pensar que los enfermos con cirrosis, con distintos grados de afectación hepática, tengan alteraciones en el catabolismo hepático de la PTH y una proporción de fragmentos circulantes heterogénea, por ello pensamos que en estos pacientes debe utilizarse un RIA que mida la PTH intacta, y así lo hemos realizado en nuestro estudio.

Nuestros resultados muestran unos valores medios de PTH intacta en los cirróticos y en los etílicos

significativamente bajos con respecto al grupo control, y aunque dicho valor medio está en todos los grupos dentro del rango normal, el 28% de los cirróticos y el 25% de los alcohólicos tenían valores por debajo del límite inferior de dicho rango. Tan sólo un paciente con cirrosis tenía una PTH elevada con una calcemia en el límite inferior de lo normal y una calciuria muy baja, lo que podría sugerir un patrón de hiperparatiroidismo secundario. La PTH fue también inferior en los cirróticos con peor función hepática, aunque no de forma significativa.

Los resultados obtenidos por otros autores muestran, en la mayoría de los casos, valores medios de PTH normales, tanto en la cirrosis (colostática y hepatocelular) como en el etilismo crónico, no obstante hay que puntualizar que los RIAs más utilizados han sido el que reconoce la porción C-terminal inactiva de la PTH, la media y a veces la N-terminal (72, 73, 86, 90, 115, 125, 141, 215). En otros trabajos, en cambio, se han descrito valores elevados de PTH en alcohólicos (110 - 112) y en cirróticos (88, 89, 151), y también valores bajos (53, 126). En los escasos trabajos que se ha utilizado la determinación de la PTH intacta, los valores medios obtenidos han sido normales con algún valor bajo (87, 143, 214). Evidencias de hiperparatiroidismo secundario han sido descritas en pacientes con OM o déficits de vitamina D (89, 151).

Es difícil buscar una explicación única al

comportamiento de la PTH en la ODH, y la existencia de hallazgos diferentes sugiere distintas situaciones metabólicas en estos pacientes. Nuestros enfermos a pesar de tener valores de PTH intacta normales en un 70 - 75% de los casos, dichos valores se encontraban muy por debajo de la media del grupo control, lo que sugiere una situación de inhibición de la secreción de esta hormona.

La secreción de PTH es estimulada por la hipocalcemia e inhibida por la hipercalcemia, pero ninguno de nuestros pacientes tenía hipercalcemia sino más bien al contrario se puede pensar en una tendencia a la hipocalcemia dado que presentan cifras de calcio sérico normales y tienen una absorción intestinal de calcio disminuída. ¿Cual puede ser entonces la causa de esta inhibición de la secreción de PTH?. Nosotros pensamos que una explicación posible sería la existencia de un déficit de magnesio, ya que precisamente los grupos de cirróticos con ascitis y con peor función hepática, que tienen los valores de PTH intacta más bajos, son los que presentan también un magnesio sérico más bajo. La hipomagnesemia provoca una disminución de la síntesis y liberación de PTH y un fallo en la respuesta de los órganos diana de esta hormona (251 - 253). Aunque nuestros enfermos no presentaban los niveles de hipomagnesemia severa que han sido descritos como causantes de este hipoparatiroidismo, no sabemos el papel que podría jugar un déficit global de magnesio en estos casos.

Probablemente haya que buscar otras explicaciones para nuestro hallazgo de valores bajos de PTH intacta en cirróticos y alcohólicos, y quizás esten interviniendo diversos mecanismos como pueden ser alteraciones en otras hormonas, efectos tóxicos del etanol o de sustancias no depuradas por el hígado, etc. Sería necesario realizar estudios más amplios utilizando la medición de la hormona intacta para aclarar su situación en la ODH y en la OP de los alcohólicos.

La vitamina D ha sido la hormona más estudiada como factor etiopatogénico de la ODH, lo cual es lógico dado que a nivel hepático se produce su transformación en 25-OH-D3. Los resultados obtenidos por diversos autores muestran la existencia de un déficit de 25-OH-D3 sobre todo en las hepatopatías colostáticas (52 - 56, 64, 71, 86 - 88, 217), y más acusado a mayor grado de colostasis (129, 153); también en otros tipos de cirrosis, como la alcohólica y la criptogenética, se han encontrado valores bajos de 25-OH-D3 pero en menor proporción, con un mayor porcentaje de valores normales (65, 72, 73, 110 - 112, 214). Además parece existir una gran influencia del clima, más o menos soleado, en estos resultados. Los alcohólicos sin cirrosis suelen tener niveles normales de 25-OH-D (115, 142, 144). Los estudios realizados en España coinciden en general con los hallazgos de los autores extranjeros, tanto en cirróticos como en alcohólicos (135, 141, 146, 147, 170, 215).

Nuestros resultados muestran en primer lugar la existencia de variaciones estacionales en los niveles de 25-OH-D, tanto en sujetos sanos como en los enfermos, hecho que ha sido descrito por varios autores y que demuestra la importancia de la exposición solar como fuente de esta vitamina (21, 22, 254, 255). Otro hallazgo de nuestro estudio ha sido la existencia de niveles séricos elevados de 25-OH-D en los enfermos con hepatitis aguda, que nosotros atribuimos, al igual que la hipermagnesemia que presentan, a una liberación a la circulación de este metabolito, al producirse la necrosis del hepatocito.

Los niveles séricos de 25-OH-D que hemos encontrado en los alcohólicos y en los cirróticos son similares a los de otros autores nacionales y extranjeros ya comentados. Así, los etílicos tenían un valor medio inferior al del grupo control en ambos semestres, pero superior al de los cirróticos. Los cirróticos tenían los valores más bajos, sobre todo aquellos con ascitis y con mayor grado de insuficiencia hepática. El 8% de los alcohólicos y el 48% de los cirróticos tenían valores inferiores al rango normal.

Este déficit de 25-OH-D puede estar motivado por la menor exposición solar de nuestros pacientes, acompañada de una ingesta de vitamina D baja, una absorción intestinal ligeramente alterada (sobre todo en los cirróticos más deteriorados), y una disminución en la capacidad de hidroxilación hepática de la vitamina D, que

probablemente sólo se produzca en grados avanzados de insuficiencia hepática. Otras posibles causas, como las referidas en la Tabla 3, no las hemos podido investigar, pero parecen tener menos importancia (133).

A pesar de este déficit de 25-OH-D, los niveles del metabolito más activo, el 1,25-(OH)₂-D₃, fueron normales en todos los grupos estudiados, siendo algo inferiores en el grupo de cirróticos con ascitis y en el subgrupo con menor puntuación de la escala de Child. Esto demuestra que dicho metabolito está sometido a un control homeostático más riguroso que el 25-OH-D, lo cual es lógico por ser mucho más activo, y también nos hace pensar que el hecho de ser nuestro clima bastante soleado evita probablemente que déficits relativos de 25-OH-D se traduzcan en déficits significativos de 1,25-(OH)₂-D₃, y explica la ausencia de OM en nuestros pacientes. Otros autores que han estudiado los niveles séricos de 1,25-(OH)₂-D₃ en la cirrosis y en el alcoholismo han encontrado también, en la mayoría de los casos, valores normales (55, 86, 88, 110 - 112, 141), coincidiendo con nuestros hallazgos.

La explicación de por qué los cirróticos descompensados tienen niveles algo inferiores de 1,25-(OH)₂-D₃ puede ser porque tienen una menor cantidad de sustrato, ya que en ellos también están bajos los niveles de 25-OH-D; pero también podría deberse a la existencia de una fallo a nivel de la hidroxilación renal, y en este

sentido hay que recordar el síndrome hepatorenal que cursa con una insuficiencia renal funcional en los cirróticos avanzados. Se sabe que la síntesis de 1,25-(OH)₂-D₃ se produce en el túbulo proximal de la nefrona y que el principal estímulo es la PTH (256). Desconocemos en qué forma las alteraciones que se producen en el síndrome hepatorenal (cambios en el flujo renal, sistema renina-angiotensina-aldosterona, calicreína y prostaglandinas) podrían afectar la actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa en el túbulo renal, pero consideramos que sería un importante campo de investigación futura. Otra causa que puede explicar los menores niveles de 1,25-(OH)₂-D₃ en los cirróticos descompensados es la falta del principal estímulo para su producción, que es la PTH, la cual estaba también baja en este grupo de enfermos. También se sabe que un déficit de magnesio inhibe la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa y, por tanto, la síntesis de 1,25-(OH)₂-D₃ (37), y eran precisamente estos pacientes los que tenían el magnesio sérico más bajo. Finalmente, no puede descartarse que existan pérdidas de vitamina D a través del líquido ascítico, bien en forma de "secuestro" o por paracentesis repetidas (79).

El 1,25-(OH)₂-D₃ tiene una de sus acciones más importante a nivel intestinal favoreciendo la absorción de calcio. En todos los grupos de pacientes que hemos estudiado, la absorción intestinal de calcio fue

inferior a la del grupo control y especialmente baja en los cirróticos con ascitis, pero prácticamente todos los grupos tienen valores normales de $1,25-(OH)_2-D_3$. En el grupo de cirróticos descompensados coinciden niveles algo más bajos de este metabolito y ello podría justificar su déficit de absorción intestinal, pero no parece una explicación satisfactoria como única causa ya que no sirve para los demás grupos y tampoco existe un déficit de $1,25-(OH)_2-D_3$ que pueda considerarse importante en dicho grupo. A parte de factores locales de la mucosa intestinal que se producen en la hipertensión portal, desconocemos si los cambios hormonales que presentan los cirróticos (hiperaldosteronismo, hipercortisolismo, hipogonadismo, etc.) (123) pueden afectar en mayor o menor cuantía la absorción intestinal de calcio. Otra posibilidad es la existencia de una resistencia de la célula intestinal a la acción del $1,25-(OH)_2-D_3$, que podría estar motivada por un déficit de magnesio intracelular (37). Este déficit también, por sí mismo, produce una disminución de la tasa de calcio absorbido por difusión pasiva, sin estar en relación con la vitamina D (257). Finalmente, en los alcohólicos, el etanol puede interferir en la absorción intestinal de calcio, también por mecanismos independientes de la vitamina D (106).

Como hemos podido ver a lo largo de esta discusión, aquellos enfermos con un grado avanzado de insuficiencia hepática son los que presentan mayores altera-

ciones bioquímicas y hormonales en su metabolismo fosfocálcico, pero esto no se tradujo necesariamente en una mayor incidencia de síntomas o signos radiográficos de enfermedad ósea, y tampoco en una pérdida de masa ósea substancialmente diferente de la de los restantes cirróticos, lo cual nos hace pensar que la ODH se empieza a desarrollar desde los primeros momentos de la aparición de la hepatopatía. Esto, unido al hallazgo de una ausencia de correlaciones claras entre los diversos parámetros del metabolismo mineral entre sí y con los valores de masa ósea, sugiere la existencia de una etiología multifactorial tanto en la ODH como en la OP etílica, con preponderancia de unos u otros factores en cada caso concreto.

En resumen, los hechos más destacables que hemos encontrado en nuestros enfermos, etílicos y cirróticos, en relación con la etiopatogenia de la enfermedad ósea, han sido: una actividad física baja, una disminución de la exposición a la luz solar, deficiente ingesta de calcio y vitamina D y un estado de nutrición inadecuado, una marcada alteración de la absorción intestinal de calcio, tratamientos frecuentes con diuréticos y antiácidos, consumo de etanol en exceso, déficit de magnesio, hipocalciuria, hipofosfaturia, niveles bajos de osteocalcina (BGP), de PTH y de 25-OH-D, normales de 1,25-(OH)₂-D₃, y elevados de calcitonina. En base a estos hallazgos, hemos elaborado un hipotético esquema

etiopatogénico que se muestra en la Figura 22.

La calcemia en estos enfermos se mantiene normal, pero presentan una absorción de calcio disminuída. A mantener la calcemia deben contribuir la disminución de la excreción renal de calcio y un aumento de la resorción ósea. La excreción renal de calcio no disminuye por efecto de la PTH ya que sus valores son bajos quizás por una inhibición de su síntesis y secreción provocada por un déficit de magnesio o por ciertos tóxicos; la hipocalciuria podría deberse más bien a un fenómeno de arrastre de calcio secundario a una hiperreabsorción de sodio, que existe en los cirróticos. Niveles bajos de $1,25-(OH)_2-D_3$ por una inhibición de la 1-alfa-hidroxilasa podrían contribuir a una absorción intestinal de calcio deficiente, junto a otros factores como: dieta inadecuada, antiácidos, déficit de magnesio, factores locales de la mucosa intestinal, etc.

Lo que pueda suceder a nivel del hueso es más obscuro. Aparece una OP de "bajo turnover", existiendo una disminución de la formación ósea y un aumento de la resorción. La falta de ejercicio, el etanol y quizás otros tóxicos contribuyen a ello, pero desconocemos si factores locales como las prostaglandinas, factor activador de los osteoclastos, etc. pueden encontrarse alterados en los cirróticos y en los alcohólicos, y si tendrían algún papel etiopatogénico en su enfermedad ósea.

Por último, convendría discutir qué medidas

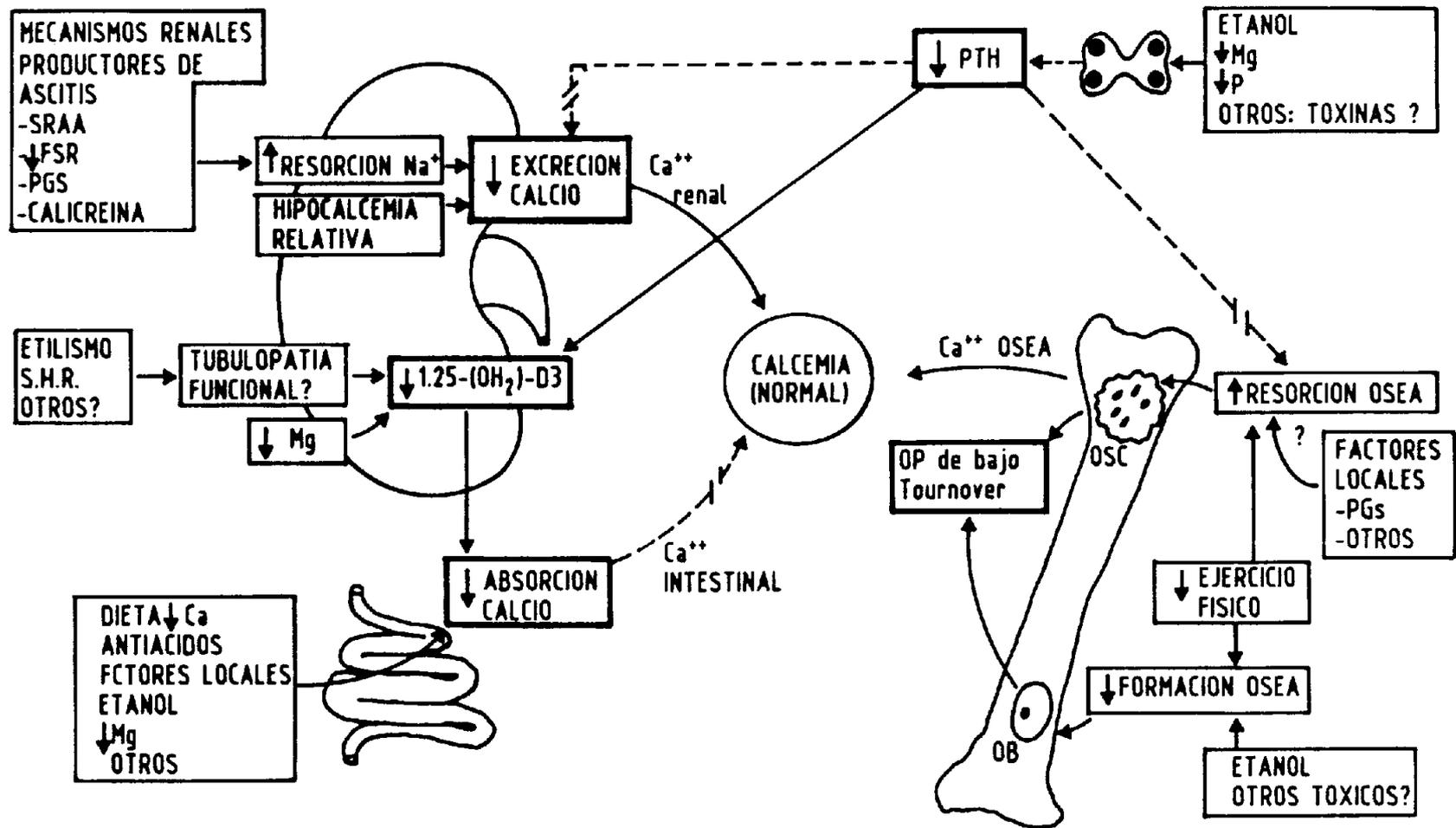


FIGURA 22. Esquema Etiopatogénico de la Osteodistrofia Hepática en nuestros pacientes.

preventivas y terapéuticas serían de utilidad en estos enfermos, a la vista de los hallazgos de este estudio.

Parece obvio que debe recomendarse a estos pacientes que realicen una dieta equilibrada, con un aporte mínimo de calcio de 1.5 a 2 gramos diarios. Pensamos que se les debe administrar suplementos de magnesio, sobre todo a los alcohólicos y a los cirróticos en grado avanzado. Deben evitar el reposo y realizar algún tipo de ejercicio físico, en la medida que su enfermedad se lo permita y siempre que no esté contraindicado por otras causas, como puede ser el tratamiento de la ascitis. Dada la abundancia de sol en nuestro clima, no parece necesario el tratamiento con vitamina D si se recomienda al paciente que realice una adecuada exposición a la luz solar; a pesar de esto, y dado que la dieta que realizan suele ser deficitaria en vitaminas, quizás sería conveniente el tratamiento con algún preparado polivitamínico que asegurara los requerimientos mínimos diarios de las mismas.

La supresión de hábitos tóxicos, como el etilismo, y evitar en lo posible el uso de fármacos que alteran el metabolismo fosfo-cálcico, son dos puntos importantes de la prevención de la ODH y la OP etílica.

Desconocemos la utilidad que podrían tener preparados como la hidroxapatita, utilizada por otros autores en la CBP (161), o dosis altas de vitamina D que parecen eficaces en la OM pero no en la OP (133),

o la de tratamientos empleados en la OP involutiva como la calcitonina y el flúor, que no han sido ensayados en este tipo de enfermos.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de síntomas de enfermedad ósea (dolor óseo) en nuestro estudio ha sido del 22% en los etílicos crónicos, y del 21 al 29% en los distintos grupos de cirróticos, siendo la más elevada la de los cirróticos de origen etílico.
2. La prevalencia de fracturas vertebrales fue similar en etílicos y cirróticos, oscilando entre el 7% y el 12%. En cambio, los alcohólicos y los cirróticos de origen etílico presentaron una prevalencia de otras fracturas 2 a 4 veces superior que los cirróticos no etílicos, hecho que puede explicarse por su elevado número de traumatismos.
3. La mayor tasa de síntomas y de fracturas vertebrales en el grupo de cirróticos de origen etílico sugiere que la asociación de hábito etílico y enfermedad hepática incrementa el riesgo de padecer enfermedad ósea metabólica.
4. Con los métodos empleados para el estudio óseo (radiografías, radiogrametría y AFD) no encontramos evidencias de Osteomalacia (OM) en ninguno de los pacientes, pero sí de Osteoporosis (OP), tanto cortical como trabecular, siendo el PCA metacarpiano

y el BMD lumbar significativamente inferiores en etílicos y cirróticos con respecto al grupo control.

5. La elevación de la fosfatasa alcalina carece de utilidad como índice de actividad osteoblástica en los cirróticos si no se determinan las isoenzimas óseas y hepáticas. La Osteocalcina sérica (BGP) es más útil como marcador del remodelamiento óseo, y ya que sus valores fueron bajos o normales en el 100% de los alcohólicos y en el 90% de los cirróticos, pensamos que la OP de estos enfermos corresponde al tipo denominado de "bajo turnover".
6. La falta de ejercicio físico, una baja exposición a la luz solar, el etilismo, la desnutrición, una dieta pobre en calcio y vitamina D, y los tratamientos con diuréticos y antiácidos, son factores que contribuyen a la pérdida de masa ósea y deben ser tenidos en cuenta como causa de la OP en nuestros pacientes.
7. La absorción intestinal de calcio está significativamente disminuída en los alcohólicos y más aún en los cirróticos, siendo más ineficaz a medida que empeora la función hepática. Ello puede deberse a déficit de 1,25-(OH)₂-D₃ en los cirróticos, a una resistencia a la acción de esta hormona, a un efecto tóxico del etanol sobre el enterocito, y a factores locales

digestivos y de la mucosa intestinal, siendo estos últimos importantes en los grados avanzados de cirrosis, que es cuando también disminuye la absorción de grasas y de vitamina D.

8. El calcio total corregido para la albúmina, el calcio iónico y el fósforo séricos son normales en todos los grupos estudiados. El magnesio sérico está bajo en los cirróticos, pero sólo significativamente en los que tienen ascitis. El hallazgo de hipomagnesemia en el 21% de los alcohólicos y en el 40% de los cirróticos sugiere la existencia de un déficit de magnesio total e intracelular en estos enfermos, que puede tener repercusiones sobre el metabolismo fosfo-cálcico.

9. La calciuria fue más baja en etílicos y cirróticos que en sanos, y estaba significativamente disminuída en los cirróticos con ascitis, lo cual va a favor de que la hipocalciuria esté en relación con los mecanismos renales implicados en la formación de la ascitis, que originan una hiperreabsorción de sodio, y ésta a su vez de calcio. La fosfaturia fue también inferior en los cirróticos, pero el resto de los parámetros del manejo renal del fósforo fueron normales.

10. La Calcitonina sérica está elevada en los cirróticos, aumentando a medida que empeora la función hepática, lo que se debe probablemente a una disminución del catabolismo hepático de esta hormona más que a una alteración con implicaciones metabólicas.

11. La PTH intacta sérica está significativamente disminuída en los cirróticos y en los alcohólicos respecto al grupo control, esto puede deberse a una inhibición de su síntesis y/o secreción relacionadas con un déficit de magnesio, con un efecto tóxico del etanol o con otras causas no conocidas. No encontramos evidencias de hiperparatiroidismo secundario en nuestros enfermos, excepto en un caso que fue dudoso.

12. En todos los grupos del estudio encontramos variaciones estacionales de los niveles séricos de 25-OH-D, siendo más elevados en los meses de verano; el 1,25-(OH)₂-D₃ no presentó dichas variaciones. Los cirróticos tienen valores más bajos de 25-OH-D que los controles, sobre todo los que tienen ascitis, pero sólo este último grupo es el que tiene niveles de 1,25-(OH)₂-D₃ inferiores al del grupo control, aunque dentro del rango normal. Esto puede explicar la ausencia de OM en nuestro medio.

13. La ausencia de correlaciones de importancia entre los parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo fosfo-cálcico, el grado de hepatopatía, la ingesta etílica y la cuantía de pérdida de masa ósea sugiere la existencia de una etiología multifactorial en la ODH, siendo no obstante el etilismo uno de los factores causales de mayor importancia.

14. De lo dicho anteriormente puede resumirse que la enfermedad ósea metabólica que presentan los etílicos crónicos y los cirróticos es fundamentalmente una OP de "bajo turnover", que afecta al hueso cortical y al trabecular, y cuya etiología es multifactorial influyendo el tipo de vida y alimentación, tóxicos y fármacos, trastornos digestivos, renales y alteraciones metabólicas.

15. Finalmente, el tratamiento que debe recomendarse a estos enfermos es, hoy por hoy, fundamentalmente preventivo, evitando el sedentarismo y los hábitos tóxicos, favoreciendo la exposición a la luz solar y una dieta equilibrada, y administrando suplementos vitamínicos y minerales.

RESUMEN

En la evolución de la hepatopatía crónica y del etilismo puede aparecer como complicación una enfermedad ósea metabólica, Osteoporosis (OP) u Osteomalacia (OM), que en el caso de la cirrosis se ha denominado Osteodistrofia Hepática (ODH). Su etiopatogenia no está del todo aclarada, y se ha dado por muchos autores una gran importancia a alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. En nuestro medio se desconoce su incidencia, así como el tipo de enfermedad ósea predominante y los factores implicados en su aparición, por ello nos planteamos realizar el presente trabajo.

Hemos estudiado un total de 212 personas divididas en cuatro grupos: Controles (88), Hepatitis Agudas (12), Etílicos Crónicos sin Hepatopatía (49), y Cirróticos (63); estos últimos subdivididos en función de la etiología y el grado de insuficiencia hepática. A todos ellos se les realizó medición de masa ósea lumbar mediante Absorciometría Fotónica Doble (AFD), y a 82 casos pertenecientes a los diferentes grupos se les realizó el protocolo del estudio completo, que incluía: historia clínica digestiva y ósea, hábitos dietéticos, ingesta de etanol y tratamientos farmacológicos realizados, estudios radiográficos y de medición de masa ósea, estudios bioquímicos y hormonales relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico, y valoración de la absorción intestinal

de calcio, grasas y vitamina D.

Nuestros resultados indican que la enfermedad ósea metabólica que predomina en nuestro medio, tanto en los cirróticos como en los alcohólicos crónicos, es la OP, y dados los niveles de Osteocalcina sérica (BGP) en dichos pacientes, pensamos que se trata de una OP de "bajo turnover". Dicha OP se aprecia tanto en el hueso trabecular como en el cortical.

La incidencia de valores de Densidad Mineral Ósea (BMD) a nivel lumbar inferiores a 2 desviaciones standard (DS) por debajo de la media del grupo control fue del 19% en los cirróticos y del 12% en los etílicos, y con respecto al Porcentaje de Area Cortical (PCA) metacarpiano fue del 35% en cirróticos y del 15% en etílicos.

La mayor incidencia de síntomas (dolores óseos) la presentaron los cirróticos de origen etílico (29%), y, mientras que la prevalencia de fracturas vertebrales fue similar en todos los grupos de cirróticos y en los etílicos (entre 7 y 12%), otras fracturas no vertebrales fueron mucho más frecuentes en los enfermos alcohólicos que en los que no lo eran, estando esto quizás relacionado con los frecuentes traumatismos que sufren.

Por lo que respecta a la etiopatogenia de la OP en estos pacientes, parece ser multifactorial. Las alteraciones que hemos encontrado en los cirróticos son: una actividad física baja, una dieta inadecuada baja en

calcio y vitamina D, una escasa exposición solar, deficiente estado de nutrición, malabsorción de calcio, déficit de magnesio, hipocalciuria (en los cirróticos con ascitis), niveles bajos de PTH y 25-OH-D, pero con niveles normales de 1,25-(OH)₂-D₃.

También en los alcohólicos sin cirrosis encontramos algunas de estas alteraciones, y el etilismo por sí solo produce alteraciones en la absorción intestinal de calcio y a nivel metabólico que acaban originando igualmente OP.

BIBLIOGRAFIA

1. TERMINE JD, KLEINMANN HK, WHITSON SW, CONN KM, McGARVEY ML, MARTIN GR: "Osteonectin: a bone specific protein linking mineral to collagen".
Cell 26:99-105, 1981.
2. PRICE PA, PARTHEMORE JG, DEFTOS LJ: "New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone Gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease".
J Clin Invest 66:878-883, 1980.
3. RAISZ LG: "Osteoporosis".
J Am Geriat Soc 30:127-138, 1982.
4. FROST HM: "Bone dynamics in metabolic bone disease".
J Bone Joint Surg 48A:1192-1203, 1966.
5. FRIEDMAN J, RAISZ LG: "Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption in tissue culture".
Science 150:1465-1467, 1965.
6. RODAN GA, MARTIN TJ: "Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption: a hypothesis".
Calcif Tissue Int 33:349-351, 1981.
7. RAISZ LG, TRUMMEL CL, HOLICK MF: "1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture".
Science 175:768-769, 1972.
8. DOMINGUEZ SH, MUNDY GR: "Monocytes mediate osteoclast bone resorption by prostaglandins production".
Calcif Tissue Int 31:29-34, 1980.
9. MALONE JD, TEITELBAUM SL, GRIFFIN GL, SENIOR RM, KAHN AS: "Recruitment of osteoclast precursors by purified matrix constituents".
J Cell Biol 92:227-230, 1982.
10. RICO LENZA H, HERNANDEZ DIAZ ER, DIAZ MEDIAVILLA J: "Células óseas, remodelamiento óseo y factores de acoplamiento".
Med Clin (Barc) 83:36-40, 1984.
11. SEIDEL H: "Permanente gallenfistel und osteoporose beim menschen".
Munch Med Wochenschr 57:2033-2035, 1910.

12. SAVILLE PD: "Changes in bone mass with age and alcoholism".
J Bone Joint Surg 47A:492-499, 1965.
13. PONCHON G, KENNAN AL, DeLUCA HF: "'Activation" of vitamin D by the liver".
J Clin Invest 48:2032-2037, 1969.
14. LONG RG: "Hepatic Osteodystrophy: outlook good but some problems unsolved".
Gastroenterology 78:644-647, 1980.
15. HAUSSLER MR, McCAIN TA: "Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action". (First of two parts).
N Eng J Med 297:974-983, 1977.
16. DeLUCA HF, SCHNOES HK: "Vitamin D: recent advances".
Ann Rev Biochem 52:411-439, 1983.
17. AUDRAN M, KUMAR R: "The physiology and pathophysiology of vitamin D".
Mayo Clin Proc 60:851-866, 1985.
18. PARFITT AM, GALLAGHER JC, HEANEY RP, JOHNSTON CC, NEER R, WHEDON GD: "Vitamin D and bone health in the elderly".
Am J Clin Nutr 36:1014-1031, 1982.
19. McLAUGHLIN JA, ANDERSON RR, HOLICK MF: "Spectral characters of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin".
Science 216:1001-1003, 1982.
20. MAWER EB, BERRY JL, SOMMER-TSILENIS E, BEYKIRCH W, KUHLEWEN A, ROHDE BT: "Ultraviolet irradiation increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D-replete adults".
Mineral Electrolyte Metab 10:117-121, 1984.
21. JUTTMANN JR, VISSER TJ, BUURMAN C, De KAM E, BIRKENHAGER JC: "Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects".
Br Med J 282:1349-1352, 1981.
22. CHESNEY RW, ROSEN JF, HAMSTRA AJ, SMITH C, MAHAFFEY K, DeLUCA HF: "Absence of seasonal variation in serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D despite a rise in 25-hydroxyvitamin D in summer".
J Clin Endocrinol Metab 53:139-142, 1981.
23. DUELAND S, PEDERSEN JI, HELGERUD P, DREVON CA: "Absorption, distribution, and transport of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the rat".
Am J Physiol 245:E463-E467, 1983.

24. SITRIN MD, POLLACK KL, BOLT MJG, ROSENBERG IH: "Comparison of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D absorption in the rat".
Am J Physiol 242:G326-G332, 1982.
25. MEREDITH SC, ROSENBERG IH: "Gastrointestinal-Hepatic disorders and osteomalacia".
Clin Endocrinol Metab 9:131-150, 1980.
26. GONZALEZ SATRE F, FARRERONS MINGUELLA J: "Vitamina D: (I) Biología molecular".
Med Clin (Barc) 84:667-671, 1985.
27. OLSON EB, KNUTSON JC, BHATTACHARYYA MH, DeLUCA HF: "The effect of hepatectomy on the synthesis of 25-hydroxyvitamin D3".
J Clin Invest 57:1213-1220, 1976.
28. MAESAKA JK, BATUMAN V, PABLO NC, SHAKAMURI S: "Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Occurrence with Sarcoidosis with end-stage renal disease".
Arch Inter Med 142:1206-1207, 1982.
29. ADAMS JS, SHARMA OP, GACAD MA, SINGER FR: "Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in Sarcoidosis".
J Clin Invest 72:1856-1860, 1983.
30. BRESLAU NA, McGUIRE JL, ZERWEKH JE, FRENKEL EP, PAK CYC: "Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma".
Ann Inter Med 100:1-7, 1984.
31. MASON RS, FRANKEL T, YUK-LUEN CHAN, LISSNER D, POSEN S: "Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate".
Ann Inter Med 100:59-61, 1984.
32. MANOLAGAS SC, DEFTOS LJ: "The vitamin D endocrine system and the hematolymphopoietic tissue". (Editorial).
Ann Inter Med 100:144-146, 1984.
33. FOURNIER A: "Le dihydroxy cholécalférol est-il le seul métabolite actif de la vitamine D ?".
Nouv Presse Medicale 11:3479-3480, 1982.
34. ARMBRECHT HJ, ZENSER TV, DAVIS BB: "Modulation of renal production of 24,25- and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in young and adult rats by dietary calcium, phosphorus, and 1,25-dihydroxyvitamin D3".
Endocrinology 110:1983-1988, 1982.
35. FUJISAWA Y, KIDA K, MATSUDA H: "Role of change in vitamin D metabolism with age in calcium and phosphorus metabolism in normal human subjects".
J Clin Endocrinol Metab 59:719-726, 1984.

36. BOURDEAU JE, SCHWER-DYMERSKI DA, STERN PH, LANGMAN CB: "Calcium and phosphorus metabolism in chronically vitamin D-deficient laboratory rabbits".
Mineral Electrolyte Metab 12:176-185, 1986.
37. TRABA VILLAMEYTIDE M, RAPADO A: "Hipomagnesemia y metabolismo de la vitamina D".
Rev Clin Esp 179:437-438, 1986.
38. TANAKA Y, CASTILLO L, WINELAND MJ, DeLUCA HF: "Synergistic effect of progesterone, testosterone, and estradiol in the stimulation of chick renal 25-hydroxyvitamin D3-1- α -hydroxylase".
Endocrinology 103:2035-2039, 1978.
39. KANO K, JONES G: "Direct in vitro effect of thyroid hormones on 25-hydroxyvitamin D3 metabolism in the perfused rat kidney".
Endocrinology 114:330-336, 1984.
40. BURSTEIN S, I-WEN CHEN, TSANG RC: "Effects of growth hormone replacement therapy on 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism".
J Clin Endocrinol Metab 56:1246-1251, 1983.
41. McSHEEHY PMJ, CHAMBERS TJ: "1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption".
J Clin Invest 80:425-429, 1987.
42. McCARTHY DM, HIBBIN JA, GOLDMAN JM: "¿Interviene la 1,25-dihydroxivitamina D3 en el control del depósito de colágeno en la médula ósea?".
Lancet (Ed. Esp.) 4:348-350, 1984.
43. TAM CS, HEERSCHE JNM, JONES G, MURRAY TM, RASMUSSEN H: "The effect of vitamin D on bone in vivo".
Endocrinology 118:2217-2224, 1986.
44. BORDIER P, RASMUSSEN H, MARIE P, MIRAVET L, GUERIS J, RYCKWAERT A: "Vitamin D metabolites and bone mineralization in man".
J Clin Endocrinol Metab 46:284-294, 1978.
45. STUMPF WE, SAR M, CLARK SA, DeLUCA HF: "Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3".
Science 215:1403-1405, 1982.
46. BHALLA AK, AMENTO EP, CLEMENS TL, HOLICK MF, KRANE SM: "Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation".
J Clin Endocrinol Metab 57:1308-1310, 1983.
47. BRAIDMAN IP, ANDERSON C: "Extra-endocrine functions of vitamin D".
Clin Endocrinol 23:445-460, 1985.

48. RICO LENZA H: "El nuevo mundo de la vitamina D".
Rev Clin Esp 179:464-465, 1986.
49. HAUSSLER MR, McCAIN TA: "Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action". (Second of two parts).
N Eng J Med 297:1041-1050, 1977.
50. GASCON-BARRE M: Letter to the editor.
Mineral Electrolyte Metab 10:343-344, 1984.
51. KUMAR R, NAGUBANDI S, MATTOX VR, LONDOWSKI JM: "Enterohepatic physiology of 1,25-dihydroxyvitamin D3".
J Clin Invest 65:277-284, 1980.
52. LONG RG, SKINNER RK, WILLS MR, SHERLOCK S: "Serum 25-hydroxyvitamin D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease".
Lancet II:650-652, 1976.
53. LONG RG, MEINHARD E, SKINNER RK, VARGHESE Z, WILLS MR, SHERLOCK S: "Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease".
Gut 19:85-90, 1978.
54. JUNG RT, DAVIE M, SIKLOS P, CHALMERS TM, HUNTER JO, LAWSON DEM: "Vitamin D metabolism in acute and chronic cholestasis".
Gut 20:840-847, 1979.
55. KAPLAN M, GOLDBERG M, MATLOFF D, NEER R, WOLFE H, GOODMAN D: "Serum vitamin D metabolites in P.B.C. bone disease".
Gastroenterology 79:1030, 1980.
56. DIBBLE JB, SHERIDAN P, HAMPSHIRE R, HARDY GJ, LOSOWSKY MS: "Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease".
Q J Med 51:89-103, 1982.
57. BIKLE DD, HALLORAN BP, GEE E, RYZEN E, HADDAD JG: "Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels".
J Clin Invest 78:748-752, 1986.
58. CLEMENS TL, ADAMS JS, HENDERSON SL, HOLICK MF: "Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3".
Lancet I:74-76, 1982.
59. DAVIES M, MAWER EB, KLASS HJ, LUMB GA, BERRY JL, WARNES TW: "Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis. Response to orally administered vitamin D3".
Dig Dis Sci 28:145-153, 1983.
60. LOSOWSKY MS, WALKER BE: "Liver disease and malabsorption".
Gastroenterology 56:589-600, 1969.

61. DAVIES M, MAWER EB, KRAWITT EL: "Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease".
Gut 21:287-292, 1980.
62. SARFEH IJ, AARONSON S, LOMBINO D, RYPINS EB, MASON GR, DADUFAI-ZA L, HOLLANDER D: "Selective impairment of nutrient absorption from intestines with chronic venous hypertension".
Surgery 99:166-169, 1986.
63. COMPSTON JE, THOMPSON RPH: "Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis".
Lancet I:721-724, 1977.
64. KRAWITT EL, GRUNDMAN MJ, MAWER EB: "Absorption, hydroxylation, and excretion of vitamin D3 in primary biliary cirrhosis".
Lancet II:1246-1249, 1977.
65. BARRAGRY JM, LONG RG, FRANCE MW, WILLS MR, BOUCHER BJ, SHERLOCK S: "Intestinal absorption of cholecalciferol in alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis".
Gut 20:559-564, 1979.
66. SOKOL RJ, FARRELL MK, HEUBI JE, TSANG RC, BALISTRERI WF: "Comparison of vitamin E and 25-hydroxyvitamin D absorption during childhood cholestasis".
J Pediatr 103:712-717, 1983.
67. LUND B, SORENSEN OH, HILDEN M, LUND B: "The hepatic conversion of vitamin D in alcoholics with varying degrees of liver affection".
Acta Med Scand 202:221-224, 1977.
68. HEAF JG: "Hepatic osteodystrophy".
Scand J Gastroenterol 20:1035-1040, 1985.
69. LONG RG, SHERLOCK S: "Vitamin D in chronic liver disease". In: Progress in Liver Disease, Vol VI, Cap 30, pags: 539-555, 1979.
70. WATKINS DW, KHALAFI R, CASSIDY MM, VAHOUNY GV: "Alterations in calcium, magnesium, iron, and zinc metabolism by dietary cholestyramine".
Dig Dis Sci 30:477-482, 1985.
71. SKINNER RK, LONG RG, SHERLOCK S, WILLS MR: "25-hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis".
Lancet I:720-721, 1977.
72. POSNER DB, RUSSELL RM, ABSOOD S, CONNOR TB, DAVIS C, MARTIN L, WILLIAMS JB, NORRIS AH, MERCHANT C: "Effective 25-hydroxylation of vitamin D2 in alcoholic cirrhosis".
Gastroenterology 74:866-870, 1978.

73. JUNG RT, DAVIE M, HUNTER JO, CHALMERS TM, LAWSON DEM: "Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis".
Gut 19:290-293, 1978.
74. BARRAGRY JM, CORLESS D, AUTON J, CARTER ND, LONG RG, MAXWELL JD, SWITALD S: "Plasma vitamin D-binding globulin in vitamin D deficiency, pregnancy and chronic liver disease".
Clin Chim Acta 87:359-365, 1978.
75. IMAWARI M, AKANUMA Y, ITAKURA H, MUTO Y, KOSAKA K, GOODMAN DS: "The effect of diseases of the liver on serum 25-hydroxyvitamin D and on the serum binding protein for vitamin D and its metabolites".
J Lab Clin Med 93:171-180, 1979.
76. KAPLAN MM, GOLDBERG MJ, MATLOFF DS, NEER RM, GOODMAN DEP: "Effect of 25-hydroxyvitamin D₃ on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis".
Gastroenterology 81:681-685, 1981.
77. BIKLE DD, GEE E, HALLORAN B, HADDAD JG: "Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects and subjects with liver disease".
J Clin Invest 74:1966-1971, 1984.
78. FARRINGTON K, EPSTEIN O, VARGHESE Z, NEWMAN SP, MOORHEAD JF, SHERLOCK S: "Effect of oral 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium and phosphate malabsorption in primary biliary cirrhosis".
Gut 20:616-619, 1979.
79. ALONI Y, SHANY S, CHAIMOVITZ C: "Losses of 25-hydroxyvitamin D in peritoneal fluid: possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis".
Mineral Electrolyte Metab 9:82-86, 1983.
80. EDITORIAL: "Calcio y hepatopatía crónica".
Lancet (Ed. Esp.) 12:70-71, 1988.
81. TORNERO MOLINA J: "Osteoporosis por inmovilización".
Rev Clin Esp 174:69-74, 1984.
82. WHELTON MJ, KEHAYOGLOU AK, AGNEN JE, TURNBERG LA, SHERLOCK S: "47-Calcium absorption in parenchymatous and biliary liver disease".
Gut 12:978-983, 1971.
83. AZNAR REIG A, HERRERA JUSTINIANO E, RODRIGUEZ DE QUESADA B, DIAZ GALVEZ M, LOPEZ FERNANDEZ M: "Absorción intestinal de calcio-47 en la cirrosis hepática".
Rev Clin Esp 128:467-473, 1973.

84. SCHULLER A, JELAVIC D, GARCIA DE LA FUENTE A, BETANCOURT P, MORENO E, VALDIVIESO L, CARREÑO L, GALVEZ F: "Algunos aspectos del metabolismo del calcio en las cirrosis hepáticas". En: "Metabolismo del Calcio". RAPADO A, CASTRILLO JM, HAWKINS FG y DE LA CALLE H. Editorial ONETO, Madrid. 1974. pp: 63-78.
85. LONG RG, VARGHESE Z, SKINNER RK, WILLS MR, SHERLOCK S: "Phosphate metabolism in chronic liver disease". Clin Chim Acta 87:353-358, 1978.
86. BENGUA JM, SITRIN MD, MEREDITH S, KELLY SE, SHAH N, BAKER AL, ROSENBERG IH: "Intestinal calcium absorption and vitamin D status in chronic cholestatic liver disease". Hepatology 4:261-265, 1984.
87. HODGSON SF, DICKSON ER, WAHNER HW, JOHNSON KA, MANN KG, RIGGS L: "Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis". Ann Intern Med 103:855-860, 1985.
88. CUTHBERT JA, PAK CYC, ZERWEKH JE, GLASS KD, COMBES B: "Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia". Hepatology 4:1-8, 1984.
89. DIBBLE JB, SHERIDAN P, HAMPSHIRE R, HARDY GJ, LOSOWSKY MS: "Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease". Clin Endocrinol 15:373-383, 1981.
90. ATKINSON MJ, VIDO I, KECK E, HESCH RD: "Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: a possible defect in Kupffer cell mediated cleavage of parathyroid hormone". Clin Endocrinol 18:21-28, 1983.
91. GODSALL JW, BARON R, INSOGNA KL: "Vitamin D metabolism and bone histomorphometry in a patient with antacid-induced osteomalacia". Am J Med 77:747-750, 1984.
92. WEBERG R, BERSTAD A, AASETH J, FALCH JA: "Efectos secundarios de los antiácidos a bajas dosis sobre el metabolismo mineral". Scand J Gastroenterol (Ed. Esp.) 3:564-569, 1985.
93. WILLIAMS JW, VERA SR, PETERS TG, LUTHER RW, BHATTACHARYA S, SPEARS H, GRAHAM A, PITCOCK JA, CRAWFORD AJ: "Biliary excretion of aluminum in aluminum osteodystrophy with liver disease". Ann Intern Med 104:782-785, 1986.
94. STIER CT, ITS KOVITZ HD: "Renal calcium metabolism and diuretics". Ann Rev Pharmacol Toxicol 26:101-116, 1986.

95. FAVUS MJ, COE FL, KATHPALIA SC, PORAT A, SEN PK, SHERWOOD LM: "Effects of chlorothiazide on 1,25-dihydroxyvitamin D₃, parathyroid hormone and intestinal calcium absorption in the rat". *Am J Physiol* 242:G575-G581, 1982.
96. STELLON AJ, DAVIES A, COMPSTON J, WILLIAMS R: "Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy". *Gastroenterology* 89:1078-1083, 1985.
97. FARRERONS MINGUELLA J, GONZALEZ SASTRE F: "Vitamina D (II): Implicaciones clínico-terapéuticas". *Med Clin (Barc)* 84:700-711, 1985.
98. STELLON AJ, WEBB A, COMPSTON JE: "Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis". *Gut* 29:378-384, 1988.
99. BRAUN JJ, BIRKENHAGER-FRENKEL DH, RIETVELD AH, JUTTMANN JR, VISSER TJ, BIRKENHAGER JC: "Influence of 1- α -(OH)-D₃ administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment; a double blind controlled study". *Clin Endocrinol* 18:265-273, 1983.
100. NILSSON BE: "Conditions contributing to fracture of the femoral neck". *Acta Chir Scand* 136:383-384, 1970.
101. SEEMAN E, MELTON LJ, O'FALLON WM, RIGGS BL: "Risk factors for spinal osteoporosis in men". *Am J Med* 75:977-983, 1983.
102. RICO LENZA H: "Hábitos sociales y hueso". *An Med Intern I*:109-111, 1984.
103. MEZEY E, JOW E, SLAVIN RE, TOBON F: "Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism". *Gastroenterology* 59:657-664, 1970.
104. ROGGIN GM, IBER FL, LINSCHAEER WG: "Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic". *Gut* 13:107-111, 1972.
105. AVRAMIDES A: "Alcohol induced osteopenia". In: *Second International Conference on Osteoporosis*. Athens. November 7-9, 1985. MASSON ITALIA (Ed). Milan, 1986. pp: 66-74.
106. KRAWITT EL: "Effect of ethanol ingestion on duodenal calcium transport". *J Lab Clin Med* 85:665-671, 1975.

107. De MARCHI S, CECCHIN E, GRIMALDI F: "Reduced renal phosphate threshold concentration in chronic alcoholics: one component of a more complex tubule dysfunction?".
Mineral Electrolyte Metab 12:147-148, 1986.
108. PITTS TO, VAN THIEL DH: "Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism".
Recent Dev Alcohol 4:357-377, 1986.
109. FLINK EB: "Magnesium deficiency in alcoholism".
Alcoholism 10:590-594, 1986.
110. BIKLE DD, GENANT HK, CANN C, RECKER RR, HALLORAN BP, STREWLER GJ: "Bone disease in alcohol abuse".
Ann Intern Med 103:42-48, 1985.
111. LALOR BC, FRANCE MW, POWELL D, ADAMS PH, COUNIHAN TB: "Bone and mineral metabolism in chronic alcohol abuse".
Q J Med 59:497-511, 1986.
112. FEITELBERG S, EPSTEIN S, ISMAIL F, D'AMANDA C: "Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism".
Metabolism 36:322-326, 1987.
113. HODGES DL, KUMAR VN, REDFORD JB: "Effects of alcohol on bone, muscle and nerve".
Am Fam Physician 34:149-156, 1986.
114. VENDRELL SALA JM: "Efectos metabólicos del alcohol".
JANO 565:61-63, 1983.
115. De VERNEJOUL MC, BIELAKOFF J, HERVE M, GUERIS J, HOTT M, MODROWSKI D, KUNTZ D, MIRAVET L, RYCKEWAERT A: "Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men".
Clin Orthop Rel Res 179:107-115, 1983.
116. TURNER RS, GREENE VS, BELL NH: "Demonstration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization in the rat".
J Bone Min Res 2:61-66, 1987.
117. BORDIER P, MATRAJT H, MIRAVET B, HIOCO D: "Mesure histologique de la masse et de la resorption des travées osseuses".
Pathol Biol 12:1238-1248, 1964.
118. SERRANO S, MARIÑOSO ML, AUBIA J, GUAÑABENS N: "Valor de la biopsia transiliaca en el diagnóstico de la patología metabólica del hueso".
Sandorama I:5-8, 1986.
119. MERZ WA, SCHENK RK: "Quantitative structural analysis of human cancellous bone".
Acta Anat 75:54-66, 1970.

120. MERZ WA, SCHENK RK: "A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone".
Acta Anat 76:1-15, 1970.
121. FROST HM: "Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling".
Calcif Tiss Res 3:211-237, 1969.
122. REED JS, MEREDITH SC, NEMCHAVSKY BA, ROSENBERG IH, BOYER JL: "Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D".
Gastroenterology 78:512-517, 1980.
123. LONG RG: "Endocrine aspects of liver disease".
Br Med J I:225-228, 1980.
124. MATLOFF D, KAPLAN M, NEER R, SCHILLER A, BITMAN W, WOLFE H: "Osteoporosis in primary biliary cirrhosis".
Gastroenterology 76:1291, 1979.
125. MATLOFF DS, KAPLAN MM, NEER RM, GOLDBERG MJ, BITMAN W, WOLFE H: "Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment".
Gastroenterology 83:97-102, 1982.
126. HERLONG HF, RECKER RR, MADDREY WC: "Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D".
Gastroenterology 83:103-108, 1982.
127. ARNAUD SB: "25-Hydroxyvitamin D3 treatment of bone disease in primary biliary cirrhosis".
Gastroenterology 83:137-149, 1982.
128. STELLON AJ, DAVIES A, COMPSTON J, WILLIAMS R: "Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease".
Q J Med 57:783-790, 1985.
129. STELLON AJ, WEBB A, COMPSTON J, WILLIAMS R: "Lack of osteomalacia in chronic cholestatic liver disease".
Bone 7:181-185, 1986.
130. KAPLAN MM: "Primary Biliary Cirrhosis".
N Eng J Med 316:521-528, 1987.
131. KATAYAMA H, SHIRAKATA A, MIYANO T: "Hepatic osteodystrophy in congenital biliary atresia".
Nippon Igaku Hoshaseu Gakkai Zasshi 45:455-461, 1985.
132. KISHAN T, LAL H, SEHGAL RK: "Skeletal changes in indian childhood cirrhosis".
Indian J Pediatr 53:415-418, 1986.

133. COMPSTON JE: "Hepatic Osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease".
Gut 27:1073-1090, 1986.
134. GUAÑABENS GAY N, SERRANO FIGUERAS S: "Osteodistrofia de la cirrosis biliar primaria".
Med Clin (Barc) 85:599, 1985.
135. GUAÑABENS N, PARES A, MARIÑOSO L, SERRANO S, BRANCOS MA, RIVERA F, RODES J: "Osteodistrofia de la cirrosis biliar primaria. Características histológicas y factores patogénicos".
1º Symposium de la SEIOMM. Barcelona, Diciembre de 1987.
136. STEVENSON JC, LEES B, DEVENPORT M, CUST MP, GANGER KF: "Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis".
Br Med J 298:924-928, 1989.
137. NILSSON BE, WESTLIN NE: "Changes in bone mass in alcoholics".
Clin Orthop Rel Res 90:229-232, 1973.
138. DALEN N, FELDREICH AL: "Osteopenia in alcoholism".
Clin Orthop Rel Res 99:201-202, 1974.
139. DALEN N, LAMKE B: "Bone mineral losses in alcoholics".
Acta Orthop Scand 47:469-471, 1976.
140. SPENCER H, RUBIO N, RUBIO E, INDREIKA M, SEITAM A: "Chronic Alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men".
Am J Med 80:393-397, 1986.
141. DIEZ A, PUIG J, MARIÑOSO ML, BOSCH J, MARTINEZ MT, SERRANO S, BRUGUERA M: "Osteoporosis por alcoholismo. Resultados preliminares".
1º Symposium de la SEIOMM. Barcelona, Diciembre de 1987.
142. VERBANCK M, VERBANCK J, BRAUMAN J, MULLIER JP: "Bone histology and 25-OH-vitamin plasma levels in alcoholics without cirrhosis".
Calcif Tiss Res 22(suppl):538-541, 1977.
143. 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 4:266-273, 1984.
144. WILKINSON G, CUNDY T, PARSONS V, LAWSON-MATTHEW P: "Metabolic bone disease and fractures in male alcoholics: a pilot study".
Br J Addict 80:65-68, 1985.

145. KRISTNESSON H, LUNDEN A, NILSSON BO: "Fracture incidence and diagnostic roentgen in alcoholics".
Acta Orthop Scand 51:205-207, 1980.
146. JORGE HERNANDEZ JA, GONZALEZ REIMERS E, SANTOLARIA FERNANDEZ F, GONZALEZ GARCIA C, ABREU GONZALEZ P, BATISTA LOPEZ N, PESTANA PESTANA M, HERNANDEZ NIETO L: "Comportamiento del calcio, fósforo y magnesio en la cirrosis hepática alcohólica".
An Med Intern 4:275-280, 1987.
147. SOSA HENRIQUEZ M, BETANCOR LEON P, FONT DE MORA TURON A, NAVARRRO RODRIGUEZ MC: "Bone disease in alcohol abuse".
Ann Intern Med 104:893, 1986.
148. MATLOFF D, GOLDBERG M, NEER R, BITMAN W, WOLFE H, KAPLAN M: "Effects of 25-OH vitamin D treatment on calcium metabolism and bone disease in primary biliary cirrhosis".
Gastroenterology 78:1313, 1980.
149. RICO LENZA H: "Osteocalcina".
Med Clin (Barc) 84:740-742, 1985.
150. HAUSCHKA PV: "Osteocalcin: the vitamin K-dependent Ca²⁺-binding protein of bone matrix".
Haemostasis 16:258-272, 1986.
151. FONSECA V, EPSTEIN O, GILL DS, MENON RK, THOMAS M, McINTYRE N, DANDONA P: "Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis".
J Clin Endocrinol Metab 64:873-877, 1987.
152. PALIARD P, DUMERIL B, ROMAND-MONNIER M, FREDERICH A: "Influence de l'alcoolisme chronique sur la concentration plasmatique du 25 hydroxycalciférol".
Presse Med 12:503-506, 1983.
153. DIBBLE JB, SHERIDAN P, LOSOWSKY MS: "A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders".
Q J Med 209:119-134, 1984.
154. CHESTNUT III CH: "Métodos no invasivos de medición de la masa ósea". En: "El Síndrome Osteoporótico" LV AVIOLI.
Ediciones CEA SA (Ed). Madrid, 1989. pp:25-34.
155. HEATH III H: "Progress against osteoporosis".
Ann Intern Med 98:1011-1015, 1983.
156. ANDRESEN J, NIELSEN HE: "Assessment of bone mineral content and bone mass by non-invasive radiologic methods".
Acta Radiologica 27:609-617, 1986.
157. EXTON-SMITH AN, MILLARD PH, PAYNE PR, WHEELER EF: "Method for measuring quantity of bone".
Lancet II:1153-1154, 1969.

158. GARN SM, POZNANSKI AK, NAGY JM: "Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis".
Radiology 100:509-518, 1971.
159. KROLNER B, PORS NIELSEN S: "Measurement of bone mineral content (BMC) of the lumbar spine, I. Theory and application of a new two-dimensional dual-photon attenuation method".
Scand J Clin Lab Invest 40:653-663, 1980.
160. PACIFICI R, SUSMAN N, CARR PL, BIRGE SJ, AVIOLI LV: "Single and dual energy tomographic analysis of spinal trabecular bone: A comparative study in normal and osteoporotic women".
J Clin Endocrinol Metab 64:209-214, 1987.
161. EPSTEIN O, KATO Y, DICK R, SHERLOCK S: "Vitamin D, hydroxyapatite, and calcium gluconate in treatment of cortical bone thinning in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis".
Am J Clin Nutr 36:426-430, 1982.
162. KATO Y, EPSTEIN O, DICK R, SHERLOCK S: "Radiological patterns of cortical bone modelling in women with chronic liver disease".
Clin Radiol 33:313-317, 1982.
163. RICO LENZA H, CIGUENZA GABRIEL R, DEL RIO VAZQUEZ A, ESPINOS PEREZ D: "Hepatopatías crónicas y osteopenia".
Rev Esp Enf Ap Digest LI:771-778, 1977.
164. JORGE HERNANDEZ JA, GONZALEZ REIMERS E, SANTOLARIA FERNANDEZ F, GONZALEZ MARTIN I, BATISTA LOPEZ N, ESSARDAS DARYANANI H, ABREU GONZALEZ J, HERNANDEZ NIETO L: "Valoración de la atrofia ósea cortical: su utilidad en el diagnóstico de la osteoporosis asociada a la cirrosis".
1º Symposium de la SEIOMM. Barcelona, Diciembre de 1987.
165. JORGE HERNANDEZ JA, TORRES RAMIREZ A, GONZELEZ REIMERS E, SANTOLARIA FERNANDEZ F, GONZALEZ POSADA J, BATISTA LOPEZ N, GOMEZ SIRVENT J, HERNANDEZ NIETO L: "Valoración de la masa ósea trabecular mediante tomografía de la cuarta vértebra lumbar en cirróticos".
1º Symposium de la SEIOMM. Barcelona, Diciembre de 1987.
166. LONG RG, VARGHESE Z, MEINHARD EA: "Parenteral 1,25-dihydroxycholecalciferol in hepatic osteomalacia".
Br Med J I:73-75, 1978.
167. COMPSTON JE, HORTON LWL, THOMPSON RPH: "Treatment of osteomalacia associated with primary biliary cirrhosis with parenteral vitamin D2 or oral 25-hydroxyvitamin D3".
Gut 20:133-136, 1979.

168. COMPSTON JE, CROWE JP, HORTON LWL: "Treatment of osteomalacia associated with primary biliary cirrhosis with 1-alpha-hydroxy-vitamin D3".
Br Med J 2:309, 1979.
169. NEED AG, HOROWITZ M, PHILCOX JC, NORDIN BEC: "1,25-Dihydroxy-calciferol and calcium therapy in osteoporosis with calcium malabsorption".
Mineral Electrolyte Metab 11:35-40, 1985.
170. RICO H, HERNANDEZ ER, BORDIU E, GOMEZ-CASTRESANA F, GARCIA-JUANES P, ESPINOS D: "Niveles de 25-hidroxicolecalciferol en la cirrosis hepática alcohólica compensada".
Med Clin (Barc) 81:655-657, 1983.
171. RICO H, HERNANDEZ ER, ROSA M, BORDIU E, CHARLO A, ESPINOS D: "Niveles de estrógenos y calcitonina en pacientes con cirrosis hepática".
Rev Iberam Invest Clin 2:11-19, 1983.
172. JORGE HERNANDEZ JA, TORRES RAMIREZ A, GONZALEZ REIMERS E, SANTOLARIA FERNANDEZ F, BATISTA LOPEZ N, GONZALEZ MARTIN I, ESSAR-DOS DARYANANI H, GONZALEZ GONZALEZ G: "Cirrosis alcohólica y volúmenes óseos".
2º Symposium de la SEIOMM. Sevilla, Mayo de 1989.
173. SUAREZ JIMENEZ MI, VERGARA DE CAMPOS A, RICO IRLLES J: "Osteodistrofia hepática en nuestro medio".
Rev Clin Esp 176:177-181, 1985.
174. PAPOZ L, WARNET JM, PEQUIGNOT G, ESCHWEGE E, CLAUDE J, SCHWARTZ D: "Alcohol consumption in a healthy population. Relationship to γ -glutamyl transferase activity and mean corpuscular volume".
JAMA 245:1748-1751, 1981.
175. RODES J: "Hepatopatías alcohólicas". En: "Medicina Interna" FARRERAS-ROZMAN. Ediciones DOYMA SA (Ed). Barcelona, 1988. pp: 327-331.
176. CHILD CG, TURCOTTE JG: "Surgery and portal hypertension". In: "The Liver and Portal Hypertension" CG CHILD (Ed). SAUNDERS, Philadelphia, P.A. 1964. pp: 1-85.
177. RICO LENZA H: "El Síndrome Osteoporótico".
SANDOZ SAE (Ed). Barcelona, 1986.
178. BARNETT E, NORDIN BEC: "The radiological diagnosis of osteoporosis".
Clin Radiol 11:166-174, 1960.
179. RICO MORUNO JA: "Valores e índices antropométricos de la mano en Andalucía y Baja Extremadura". TESIS DOCTORAL.
Universidad de Sevilla. Facultad de Medicina. 1978.

180. CURTIS FK, FELLOWS H, RICH C: "Estimation of human calcium absorption by external radioisotope counting".
J Lab Clin Med 69:1036-1041, 1967.
181. MARSHALL DH, NORDIN BEC: "Kinetic analysis of plasma radioactivity after oral ingestion of radiocalcium".
Nature 222:797, 1969.
182. DYMLING JF: "Studies of calcium absorption and metabolism". In: "Radioisotopes in Medical Diagnosis" EH BELCHER and H VETTER. BUTTERWORTHS (Ed). London, 1971. pp: 298-318.
183. ROELOFS JMM, RAYMAKERS JA: "Calculation of three hours calcium absorption from a double isotope test; a simplified method".
Clin Chim Acta 67:53-62, 1976.
184. WOOTTON R, REEVE J: "The relative merits of various techniques for measuring radiocalcium absorption".
Clin Sci 58:287-293, 1980.
185. BERGMANN P, FUSS M: "Comparison between the fractional isotopic calcium absorption and an oral calcium tolerance test".
Calcif Tissue Int 35:819-820, 1983.
186. ROTH P, WERNER E: "Interrelations of radiocalcium absorption tests and their clinical relevance".
Mineral Electrolyte Metab 11:351-357, 1985.
187. HEANEY RP, RECKER RR: "Estimation of true calcium absorption".
Ann Intern Med 103:516-521, 1985.
188. BHANDARKAR SD, BLUHM MM, MCGREGOR J, NORDIN BEC: "An isotope test of calcium absorption".
Br Med J II:1539-1541, 1961.
189. AVIOLI LV, McDONALD JE, SINGER RA, HENNEMAN PH: "A new oral isotopic test of calcium absorption".
J Clin Invest 44:128-139, 1965.
190. AVIOLI LV, McDONALD JE, LEE SW: "The influence of age on the intestinal absorption of 47-Ca in women and its relation to 47-Ca absorption in postmenopausal osteoporosis".
J Clin Invest 44:1960-1967, 1965.
191. RODRIGUEZ DE QUESADA Y TELLO B: "Cinética del Calcio-47 en sujetos normales y cirrosis hepática". TESIS DOCTORAL.
Universidad de Sevilla. Facultad de Medicina. 1974.
192. JAWORSKI ZF, BROWN EM, FEDORUK S, SEITZ H: "A method for the study of calcium absorption by the human gut using a standard dose of calcium labeled with Calcium-47".
N Eng J Med 269:1103-1111, 1963.

193. KINNEY VR, TAUXE WN, DEARING WH: "Isotopic tracer studies of intestinal calcium absorption".
J Lab Clin Med 66:187-203, 1965.
194. BULLAMORE JR, GALLAGHER JC, WILKINSON R, NORDIN BEC: "Effect of age on calcium absorption".
Lancet II:535-537, 1970.
195. RAPADO A, SANCHEZ MARTIN JA, VILLARINO JA, LINAZASORO JM: "La prueba de la absorción intestinal con Ca-47 en el diagnóstico y tratamiento de diversas osteopatías y en la urolitiasis".
Rev Clin Esp 118:409-417, 1970.
196. SMITH TM, KOLARS JC, SAVAIANO DA, LEVITT MD: "Absorption of calcium from milk and yogurt".
Am J Clin Nutr 42:1197-1200, 1985.
197. DIEM K, LENTNER C: Tablas Científicas DOCUMENTA GEYGI. 7ª Edición. CIBA-GEYGI (Ed). Barcelona, 1975. pp: 567.
198. DAVIES JW: "Blood volume studies". In: "Radioisotopes in Medical Diagnosis" EH BELCHER and H VETTER. BUTTERWORTHS (Ed). London, 1971. pp: 319-339.
199. GOLDBLOOM RB, BLAKE RM: "Assessment of three methods for measuring intestinal fat absorption in infants and children".
Pediatrics 34:814-821, 1964.
200. PENFOLD WAF, KEYNES WM: "Use of a standard fatty meal as a test for fat absorption".
Ann Surg 173:157-163, 1971.
201. JONAS A, WEISER S, SEGAL P, KATZNELSON D: "Oral fat loading test. A reliable procedure for the study of fat malabsorption in children".
Arch Dis Child 54:770-772, 1979.
202. GOLDSTEIN R, BLONDHEIM O, LEVY E, STANKIEWICZ H, FREIER S: "The fatty meal test: an alternative to stool fat analysis".
Am J Clin Nutr 38:763-768, 1983.
203. REDGRAVE TG, CARLSON LA: "Changes in plasma very low density and low density lipoprotein content, composition, and size after a fatty meal in normo- and hypertriglyceridemic man".
J Lipid Res 20:217-229, 1979.
204. STAMP TCB: "Intestinal absorption of 25-hydroxycholecalciferol".
Lancet II:121-123, 1974.
205. PAYNE RB, LITTLE AJ, WILLIAMS RB, MILNER JR: "Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins".
Br Med J II:643-646, 1973.

206. KLEEREKOPER M: "Pruebas de laboratorio útiles para el estudio de los trastornos de la homeostasis ósea y mineral". En: "Medicina Interna" JH STEIN. SALVAT SA (Ed). Barcelona, 1983. pp: 1921-1928.
207. WALTON RJ, BIJVOET OLM: "Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration". Lancet II:309-310, 1975.
208. NUSSBAUM SR, ZAHRADNIK RJ, LAVIGNE JR, BRENNAN GL, NOZAWA-UNG K, KIM LY, KEUTMANN HT, WANG C, POTTS JT, SEGRE GV: "Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia". Clin Chem 33:1346-1347, 1987.
209. MANOLAGAS SC, CULLER FL, HOWARD JE, BRICKMAN AS, DEFTOS LJ: "The cytoreceptor assay for 1,25-dihydroxyvitamin D and its application to clinical studies". J Clin Endocrinol Metab 56:751-760, 1983.
210. REINHARDT TA, HORST RL, ORF JW, HOLLIS BW: "A microassay for 1,25-dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies". J Clin Endocrinol Metab 58:91-98, 1984.
211. HOLLIS BW: "Assay of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D involving a novel single-cartridge extraction and purification procedure". Clin Chem 32:2060-2063, 1986.
212. PARDELL ALENTA H, COBO VALERI E, CANELA SOLER J: "Manual de Bioestadística". MASSON SA (Ed). Barcelona, 1986.
213. PEREZ-CANO R, MORUNO GARCIA R, MONTOYA GARCIA MJ, CABEZON MARISCAL J, GALAN GALAN F, GARRIDO PERALTA M: "Bone mineral content in a spanish population". In: "Bone Mineral Measurement by Photon Absorptiometry" J DEQUEKER, P GEUSENS and WAHNER HW (Ed). Leuven University Press, 1988. pp: 254-258.
214. DIAMOND T, STIEL D, LUNZER M, WILKINSON M, POSEN S: "Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis". Am J Med 86:282-288, 1989.
215. JORGE-HERNANDEZ JA, GONZALEZ-REIMERS CE, TORRES-RAMIREZ A, SANTOLARIA-FERNANDEZ F, GONZALEZ-GARCIA C, BATISTA-LOPEZ JN, PESTANA-PESTANA M, HERNANDEZ-NIETO L: "Bone changes in alcoholic liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis of 52 cases". Dig Dis Sci 33:1089-1095, 1988.

216. RICO LENZA H, DEL RIO VAZQUEZ A, LOZANO TONKIN C, CIGUENZA GABRIEL R, ESPINOS PEREZ D: "Parámetros de masa ósea en la población normal española".
Rev Clin Esp 148:475-478, 1978.
217. MITCHISON HC, MALCOLM AJ, BASSENDINE MF, JAMES OFW: "Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation".
Gastroenterology 94:463-470, 1988.
218. GUAÑABENS N, PARES A, DEL RIO L, FERNANDEZ R, FILELLA J, MUÑOZ J, RODES J: "Densidad mineral ósea en la cirrosis biliar primaria. Influencia de la absorción intestinal de calcio y del grado de formación ósea".
2º Symposium de la SEIOMM. Sevilla, Mayo de 1989.
219. CRILLY RG, ANDERSON C, HOGAN D, DELAQUERRIERE-RICHARDSON L: "Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males".
Calcif Tissue Int 43:269-276, 1988.
220. DIEZ A, MARIÑOSO L, PUIG J, SERRANO S, MARTINEZ MT, BOSCH J, AUBIA J, BRUGUERA M: "Osteoporosis inducida por alcoholismo".
2º Symposium de la SEIOMM. Sevilla, Mayo de 1989.
221. JORGE HERNANDEZ JA, GONZALEZ REIMERS E, SANTOLARIA FERNANDEZ F, BATISTA LOPEZ N, ABREU GONZALEZ J, RODRIGUEZ MORENO F, GONZALEZ MARTIN I, HERNANDEZ NIETO L: "Relaciones: volúmenes óseos - biopsia hepática en cirróticos".
2º Symposium de la SEIOMM. Sevilla, Mayo de 1989.
222. TEITELBAUM SL: "Osteoporosis y biopsia ósea". En: "El Síndrome Osteoporótico" LV AVIOLI. Ediciones CEA SA (Ed). Madrid, 1989. pp: 35-43.
223. AVIOLI LV: "La controversia sobre el calcio y la ración dietética recomendada". En: "El Síndrome Osteoporótico" LV AVIOLI. Ediciones CEA SA (Ed). Madrid, 1989. pp: 45-52.
224. HEANEY RP: "Prevención de la fractura osteoporótica en mujeres". En: "EL Síndrome Osteoporótico" LV AVIOLI. Ediciones CEA SA (Ed). Madrid, 1989. pp: 53-72.
225. BRINGHURST FR, POTTS Jr. JT: "Calcium and phosphate distribution, turnover and metabolic actions". In: "Endocrinology" LJ De GROOT (Ed). GRUNE & STRATTON. New York, 1979. Tomo II, pp: 551-585.
226. RECKER RR: "Calcium absorption and achlorhydria".
N Eng J Med 313:70-73, 1985.
227. MARCHANDISE X, PAGNIEZ D, YTHIER H, GILQUIN B, DUQUESNOY B, WEMEAU JL: "Influence of accompanying anion on intestinal radiocalcium absorption".
Calcif Tissue Int 41:8-11, 1987.

228. SIBTAIN SHEIKH M, SANTA ANA CA, NICAR MJ, SCHILLER LR, FORDTRAN JS: "Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts".
N Eng J Med 317:532-536, 1987.
229. RUDE RK, SINGER FR: "Magnesium deficiency and excess".
Ann Rev Med 32:245-259, 1981.
230. COOMBS RC, WARD MK, GREENBERG PB, HILLYARD CJ, TULLOCH BR, MORRISON R, JOPLIN GF: "Calcium metabolism in cancer: studies using isotopes and immunoassays for parathyroid hormone and calcitonin".
Cancer 38:2111-2120, 1976.
231. FLINK EB: "Déficit de magnesio: causas y efectos".
Hospital Practice (Ed Esp) 2:25-37, 1987.
232. MORDES JP, WACKER WEC: "Excess magnesium".
Pharmacol Rev 29:273-300, 1977.
233. SUTTON RAL, DIRKS JH: "Calcium and magnesium: renal handling and disorders of metabolism". In: "The Kidney" BM BRENNER and FC RECTOR (Ed). WB SAUNDERS Co. Philadelphia, 1986. pp: 551-618.
234. EPSTEIN M: "The sodium retention of cirrhosis: a reappraisal".
Hepatology 6:312-315, 1986.
235. ARROYO V, RODES J: "¿Es necesario el régimen hiposódico en los enfermos con ascitis?".
Presse Med 4:195-196, 1985.
236. ROCCO VK, WARE AJ: "Cirrhotic ascites".
Ann Intern Med 105:573-585, 1986.
237. RODES J, ARROYO V: "Insuficiencia renal en la cirrosis hepática".
An Med Intern 2:1-3, 1985.
238. DUDLEY FJ, KANEL EC, WOOD LJ, REYNOLDS TB: "Hepatorenal syndrome without avid sodium retention".
Hepatology 6:248-251, 1986.
239. LOPEZ T, TANCO S, ORRADRE B, BERRADE MF, ANDERIZ M: "Alteración de la función renal y del medio intracelular en pacientes cirróticos".
Rev Esp Enf Ap Digest 67:367-378, 1985.
240. HENRIKSEN JH: "La teoría "overflow" del origen de la ascitis. ¿Un concepto llamado a desaparecer?".
Scand J Gastroenterol (Ed Esp) 2:1-5, 1984.

241. ARROYO V, BERNARDI M, EPSTEIN M, HENRIKSEN JH, SCHRIER RW, RODES J: "Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis".
J Hepatol 6:239-257, 1988.
242. KNOCHERL JP, JACOBSON HR: "Renal handling of phosphorus, clinical hypophosphatemia and phosphorus deficiency". In: "The Kidney" BM BRENNER and FC RECTOR (Ed). WB SAUNDERS Co. Philadelphia, 1986. pp: 619-662.
243. LIAN JB, GUNDBERG CM: "Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications".
Clin Orthop Rel Res 226:267-291, 1988.
244. MENON RI, GILL DS, THOMAS M, KERNOFF PBA, DANDONA P: "Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients".
J Clin Endocrinol Metab 64:59-61, 1987.
245. MARTIN KJ, HRUSKA KA, FREITAG JJ, KLAHR S, SLATOPOLSKY E: "The peripheral metabolism of parathyroid hormone".
N Eng J Med 301:1092-1098, 1979.
246. SEGRE GV, D'AMOUR P, HULTMAN A, POTTS JT: "Effects of hepatectomy, nephrectomy, and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat".
J Clin Invest 67:439-448, 1981.
247. HABENER JF, SEGRE GV: "Parathyroid hormone radioimmunoassay".
Ann Intern Med 91:782-785, 1979.
248. SCHMIDT-GAYK H, SCHMITT-FIEBIG M, HITZLET W, ARMBRUSTER FP, MAYER E: "Two homologous radioimmunoassays for parathyrin compared and applied to disorders of calcium metabolism".
Clin Chem 32:57-62, 1986.
249. CHU SY, CHU AK: "Intact vs C-terminal/mid-region parathyrin (PTH) assay in diagnosis of hyperparathyroidism - a clinical evaluation".
Clin Chem 32:2206-2207, 1986.
250. HACKENG WHL, LIPS P, NETELENBOS JC, LIPS CJM: "Clinical implications of estimation of intact parathyroid hormone (PTH) versus total immunoreactive PTH in normal subjects and hyperparathyroid patients".
J Clin Endocrinol Metab 63:447-453, 1986.
251. ESTEP H, SHAW WA, WATLINGTON C, HOBE R, HOLLAND W, TUCKER SG: "Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness".
J Clin Endocrinol Metab 29:842-848, 1969.

252. RUDE RK, OLDHAM SB, SINGER FR: "Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency".
Clin Endocrinol 5:209-224, 1976.
253. RUDE RK, OLDHAM SB, SHARP Jr CF, SINGER FR: "Parathyroid hormone in magnesium deficiency".
J Clin Endocrinol Metab 47:800-806, 1978.
254. SANCHEZ SANCHEZ ML, BORQUE IBARRA M, DEL OLMO FRIAS J, RUBIO PEREZ P: "Influencia de los cambios estacionales y de la edad sobre los niveles plasmáticos de 25-hidroxicolecalciferol en adultos normales".
N Arch Fac Med 42:248-252, 1984.
255. STRYD RP, GILBERTSON TJ, BRUNDEN MN: "A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans".
J Clin Endocrinol Metab 48:771-775, 1979.
256. REICHEL H, KOEFFLER HP, NORMAN AW: "The role of the vitamin D endocrine system in health and disease".
N Eng J Med 320:980-991, 1989.
257. HSU-FANG CHOU, WASSERMAN RH, SCHWARTZ R: "Effect of magnesium deficiency on intestinal calcium transport in rats".
Proc Soc Exp Biol Med 159:171-175, 1978.

UNIVERSIDAD DE LA PATAGONIA AUSTRIACA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Trabajo de grado para optar al título de Licenciados en Ciencias Exactas y Naturales

OSCAR ARAMBURU BODAS

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO

FOSFO-CALCIO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA DIFUSA

APTO "CUM LAUDE"

6

MARZO

1990

En el Doctorado,

En el Doctorado,