Eje hipófiso-suprarrenal en el alcoholismo crónico

E. VALLINA ÁLVAREZ, P. VILLAVERDE AMIEVA, J. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ,
M. GALLEGO VILLALOBOS, E. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ,
J. M. ARIBAS CASTRILLO

Cátedra de Patología Médica. Hospital Central. Universidad de Oviedo

HYPOPHYSO-ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

RESUMEN

Objetivos: Valorar la situación del eje hipófiso-suprarrenal en pacientes con alcoholismo crónico.

Método: Se estudiaron 24 pacientes alcohólicos crónicos ingresados en nuestro centro en situación de delirio agudo.

Se determinaron cortisolemia a.m. y p.m. y niveles de ACTH a.m. junto a serie roja con sus índices de Wintrobe, número de plaquetas, trigliceridemia, colesterolemia total y HDL y actividad de transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa en el suero.

Resultados: Las cifras medias de ACTH a.m. fueron de 41.2 pcg/ml para valores normales de 10-80 pcg/ml, las de cortisolemia a.m. de 22 mcg/ml (rango normal 5-25 mcg/ml) y las de cortisolemia p.m. de 12.3 mcg/ml (tango normal 5-15 mcg/ml).

Conclusiones: Las cantidades de alcohol ingeridas por los pacientes alcohólicos no parecen equiparables a las utilizadas y a las que condicionan una hiperfunción suprarrenal en la experimentación animal.

Los niveles de ACTH en sangre y de cortisolemia no son útiles como parámetros indirectos de alcoholismo. Al respecto, destacan como más efectivos los índices de Wintrobe y la actividad de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero.

PALABRAS CLAVE: Alcohol. Marcadores. Eje hipófiso-suprarrenal.

ABSTRACT

Objetives: To study the situation of the hypophyso-adrenal axis in patients with chronic alcoholism.

Method: 24 patients with chronic alcoholism admitted in our Institution with acute delirium were studied.

Cortisol am and pm und (ACTH levels, along with hemogram with Wintrobe indexes, patelets number, triglicerides, total and HDL cholesterol, transaminases, alkaline phosphatase and gammaglutamyltranspeptidase were measured in serum.

Results: The mean values of ACTH am were 41.2 pcg/ml (normal values 10-80 pcg/ml), of plasma cortisol am 22 mcg/ml (normal values 10-24 mcg/ml) and plasmo cortisol pm 12.3 mcg/ml (normal values 5-12 mcg/ml).

Conclusions: The amount of alcohol consumed by alcoholic patients is not comparable to that used in animal models, which induced adrenal hyperfunction.

Blood ACTH and cortisol levels are not useful as indirect markers of alcoholism. The Wintrobe indexes and serum gammaglutamyltranspeptidase levels are more useful for that purpose.

KEY WORDS: Alcohol. Markers. Hypophyso-adrenal axis.

Vallina Alvarez E, Villaverde Amieva P, Rodríguez Sánchez J, Gallego Villalobos M, González Fernández E, Arribas Castrillo JM. Eje hipófiso-suprarrenal en el alcoholismo crónico. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 626-628.

INTRODUCCIÓN

En 1960 Kissin y cols.(1) comunicaron que en los alcohólicos crónicos se incrementaban los valores de los 17-hidroxicorticoides en el plasma. Este mismo efecto fue observado también en las ratas tras la intoxicación aguda alcohólica por Kalant y cols., en 1963 (2).

En 1976 Smals y cols. (3) describieron el síndrome pseudocushingoide de los alcohólicos con aspecto externo indistinguible del síndrome de Cushing y con elevaciones de las corti-

solemias que volvían a la normalidad a las 3 semanas de la interrupción de la administración de alcohol. Otros autores, como Rees (4) y Frajria y cols. (5), confirmaron posteriormente la existencia del síndrome pseudocushingoide alcohólico.

En 1994 Cubelos (6) demostró en ratas sometidas a administración alcohólica crónica una elevación de los parámetros histio-fisiológicos de la actividad celular en las diferentes capas de la corteza suprarrenal.

Los mecanismos, por los que se podría explicar el síndrome Pseudo-Cushing de los alcohólicos sería:

Trabajo aceptado: 18 de septiembre de 2002

Correspondencia: Emilio Vallina Álvarez. Sección de Medicina Interna. Universidad de Oviedo. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.

1. La alteración del funcionalismo hepático, lo que daría lugar a una deficiente inactivación de los glucocorticoides por estar disminuidas las actividades del citocromo P-450 y la reductasa del anillo A corticoideo.

2. La acción directa del alcohol sobre las glándulas suprarrenales. Coob y cols. (7) en 1981 perfundieron con alcohol etílico un cultivo de células suprarrenales, demostrando luego un aumento de esteroides en el medio en el que fueron cultivadas.

3. Un teórico incremento en la producción de GIP (péptido inhibidor gástrico, que estimularía unos receptores que se mostrarían anormalmente en la células suprarrenales). La razón de designar como "teórico" este incremento está en que tal mecanismo, demostrado en otros casos de síndrome de Cushing, no está probado en el Pseudo-Cushing alcohólico (8).

4. Un estímulo del eje hipotálamo-hipofisario (8,9).

Tras la consideración de estos mecanismos patogénicos posibles de la hiperfunción suprarrenal se comprende que en las exploraciones analíticas de los pacientes alcohólicos puedan ser encontrados incrementos en las determinaciones de las cortisollemias a.m. y p.m. y variaciones en los niveles de ACTH que estarían disminuidos cuando prevalecieran los mecanismos periféricos citados en los apartados 1, 2 y 3 y aumentados cuando la patogenia del hiper glucocorticismo fuera central. Según Jeffcoate (8) los cuadros de Pseudo-Cushing alcohólico estarían condicionados más frecuentemente por estímulo hipotálamo-hipofisario y mostrarían, por tanto, cifras de ACTH elevadas. Con todo, no serían infrecuentes las hipercortisolemias con valores disminuidos de ACTH como han descrito Chalmers, Freinkel, Merry, Wöber y Wright (10-14) entre otros.

Por todo lo referido anteriormente nos propusimos determinar el valor que podrían tener estas determinaciones como marcadores de alcoholismo en pacientes alcohólicos ingresados en centros hospitalarios con clínica instaurada y en plena fase de abuso alcohólico o tras cortos períodos de abstinencia, que no sobrepasaban en sus límites máximos una semana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 24 pacientes alcohólicos ingresados con un cuadro de delirio agudo o con patologías no relacionadas directamente con el alcohol. El 62% de ellos habían bebido hasta el mismo día del ingreso y el resto habían dejado de beber durante un período inferior a una semana antes de su recepción en el hospital.

Las edades de los pacientes oscilaban entre 36 y 71 años. Edad media 49,6.

Junto a la determinación de cortisolemia a.m. y p.m. y de ACTH a.m. se valoraron además los siguientes parámetros relacionados con el alcohol:

- Serie roja con sus índices de Wintrobe.
- Número de plaquetas/mm³.
- Trigliceridemia.
- Colesterolemia total y colesterolemia HDL.
- Niveles de actividad sérica de transaminasas glutámico-oxal-acética y glutámico-purúvica.
- Valores en el suero de fosfatasa alcalina.
- Actividad sérica de la gamma-glutamyl-transpeptidasa.

Aunque se refiere últimamente la utilidad como parámetro de etilismo de la determinación de CDT (transferrina deficiente en carbohidratos) (15), se ha renunciado a este método por

no ser más útil que los usados por nosotros (16,17) o incluso, según otros autores (18), por ser menos eficiente que los referidos.

RESULTADOS

El consumo medio de alcohol de nuestros pacientes era de 178 gramos/día en los periodos de tiempo más inmediatos a su ingreso.

En relación con los datos analíticos de alcoholismo se demostró:

1. El 82% de los pacientes ofrecía índices de Wintrobe elevados.

2. El 56% de la muestra mostraba cifras de plaquetas inferiores a 150.000/mm³ con valores mínimos de 62.000 y máximos de 463.000 (media de 190.696 y desv típ de 109.725).

3. Sólo en un 12,4% de los enfermos se demostró una trigliceridemia superior a 150 mg% para unos valores medios de 112,7 y una desv típ de 38,7.

4. La colesterolemia total estaba por debajo de 200 mg% en el 66,6%, entre 200 y 250 mg% en el 14,3% y por encima de 250 mg% en el 19,1% de los casos para unos valores medios de 196 mg% y una desv típ de 86,66.

5. El colesterol-HDL se mueve en límites normales (entre 35 y 65 mg%) en un 47%, está descendido en otro 47% y alto sólo en el 6% de la muestra con cifras medias de 38,6 y desv típ de 16,5.

6. El 60,8% de los pacientes revelaban valores altos de TGO y/o de TGP en relación con una hepatopatía alcohólica concomitante.

7. Para valores normales de fosfatasa alcalina oscilantes entre 98 y 280 U/l, solamente el 21,7% de nuestros pacientes la presentaban elevada (media de 210,95 y desv típ de 108,12).

8. Solamente el 17,3% de los enfermos alcohólicos ofrecía cifras normales de gamma-glutamyl-transpeptidasa (11-50 U/l) y el resto (82,7%) valores claramente elevados (media de 222,21 y desv. típ. de 248,92).

9. La cifra media de ACTH a.m. fue de 41,2 pg/ml para valores normales de 10-80 pg/ml. Sólo en una ocasión se observó una ACTH alta (146 pg/ml), pero acompañada de cortisollemias a.m. y p.m. absolutamente normales.

10. El valor medio de la cortisolemia a.m. fue de 22 mcg/ml (rango normal: 5-25 mcg/ml) y el de cortisolemia p.m. de 12,3 mcg/ml (rango normal: 5-15 mcg/ml). Un caso ofrecía una elevación mínima simultánea de 33 y 17 mcg/ml de cortisolemia a.m. y p.m. respectivamente con valores de ACTH normales.

DISCUSIÓN

Ninguno de nuestros pacientes alcohólicos mostraba rasgos clínicos de síndrome pseudocushingoide y los valores medios de cortisolemia y de ACTH en sangre resultaron normales. Sólo un enfermo presentó tasas elevadas de ACTH con cortisollemias a.m. y p.m. normales y otro ofreció un mínimo ascenso de las cortisollemias a.m. y p.m. con ACTH normal. Las explicaciones posibles a estas observaciones serían:

—Los niveles de ingestión de alcohol no eran lo suficientemente altos como para inducir una hiperfunción directa de las suprarrenales o a través del eje hipofiso-suprarrenal.

Dado el alto consumo de alcohol de nuestros enfermos (178 g/día), no parece útil el considerar el que la ingestión diaria fuera aún superior.

b) El síndrome pseudocushingoide de estos pacientes alcohólicos podría ser subclínico y mostrarse solamente en forma de unos niveles de cortisolemia elevados, que se normalizarían tras la abstinencia alcohólica, como ya refirieron en 1976 Smals y cols. (3), Frajria y Angeli (5) si bien estos autores afirman que el período de normalización es de unas pocas semanas sin concretar más con respecto al tiempo.

Según nuestras observaciones para los consumos de alcohol de los pacientes, que eran, como se ha detallado, francamente elevados, cabe afirmar que el síndrome de Pseudo-Cushing es excepcional. Jeffcoate (8) ya había insistido en que el Pseudo-Cushing alcohólico no era frecuente y en que había que distinguirlo del aspecto cushingoide de muchos alcohólicos, en los que síntomas como hipertensión, miopatía, inyección conjuntival, osteoporosis, piel fina y depresión estaban determinados por la acción periférica del alcohol sin real alteración funcional suprarrenal, ya que estos enfermos mostraban una eliminación diaria de cortisol libre urinario normal. Incluso los casos en los que la cortisolemia libre estaba elevada, esto era atribuible a la disminución de la síntesis de albúmina y de la CBG (globulina transportadora de cortisol), que normal-

mente vehicula el 95% del cortisol sanguíneo, con lo que aumentaría el cortisol libre circulante sin haber realmente una hiperfunción cortical. Este fenotipo cushingoide es descrito también por Huerta y cols. (19) sin hiperfunción real del eje hipófiso-suprarrenal y explicado por la acción directa del etanol sobre los receptores periféricos.

Los enfermos estudiados por nosotros tampoco mostraron signos sugestivos de fenotipo cushingoide, que según Huerta y colaboradores, cuando se instauran, empiezan a remitir después de dos semanas de abstinencia alcohólica, período superior al que presentaban nuestros pacientes.

Concluimos, pues, que ni el síndrome ni el fenotipo cushingoides son observaciones frecuentes en los alcohólicos ni las determinaciones de ACTH y de cortisolemia a.m. y p.m. tienen utilidad alguna como marcadores de alcohol tras cortos períodos de abstinencia y con mucha más razón cuantos estos son largos.

Del resto de los parámetros destacan la gamma-glutamyl-transpeptidasa con aumento en el 82,7% de las muestras y los índices de Wintrobe elevados (82%). La plaquetopenia fue observada en el 56% de los enfermos. La colesterolemia total, el HDL-colesterol, la trigliceridemia y la actividad de fosfatasa alcalina en el suero se revelan como marcadores poco útiles en el alcoholismo.

Bibliografía

1. Kissin B, Schenker V, Schenker AC. The acute effect of ethanol ingestion on plasma and urinary 19 hidroxcorticoids in alcoholic subjects. *Am J Med Sci* 1960; 239: 690-704.
2. Kalant H, Hawkins RD, Czaja C. Effect of acute alcohol intoxication on steroid output of rat adrenals in vitro. *Am J Physiol* 1963; 204: 849-855.
3. Smals AG, Kloppenborg PW, Njo KT, et al. Alcohol induced cushingoid syndrome. *Br Med J* 1976; 1298.
4. Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ, et al. Alcohol-induced pseudo-Cushing syndrome. *Lancet* 1977; 726-8.
5. Frajria R, Angeli A. Alcohol induced Pseudo-Cushing syndrome. *Lancet* 1977; 1050-1.
6. Cubelos Pascual MI. Efectos del alcohol sobre las glándulas suprarrenales de la rata. Estudio micrográfico. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo, 1994.
7. Coob CF, Van Thiel DH, Gavalier JS, et al. Effects of ethanol and acetaldehyde on the rat adrenal. *Metabolism* 1981; 30: 537-43.
8. Jeffcoate W. Alcohol induced Pseudo-Cushing syndrome. *Lancet* 1993; 341: 676-7.
9. Kapcala LP. Alcohol-induced Pseudo-Cushing's syndrome mimicking Cushing's disease in a patient with a adrenal mass. *Am J Med* 1987; 82: 849-56.
10. Chalmers RJ, Bennie EH, Johnson RH, et al. The growth hormone response to insulin induced hypoglycemia in alcoholics. *Psychological Med* 1978; 7: 607-11.
11. Freinkel N, Singer DL, Arky RA, et al. Alcohol hypoglycemia. Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol. *J Clin Invest* 1963; 42: 1112-33.
12. Merry J, Marks V. The effect of alcohol, barbiture and diazepam on hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic alcoholics. *Lancet* 1972; 990-2.
13. Woeber KA, Arky R. Hypoglycemia as the result of isolated corticotrophin deficiency. *Br Med J* 1965; 857-8.
14. Wright JW. Pituitary function in chronic alcoholism. M. Sc. Thesis. University of Surrey.
15. Fletscher LM. Alcohol and iron :one glass of red or more? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 1039-41.
16. Rubio C, Gil V, Aparicio JM, et al. Eficacia diagnóstica de los marcadores biológicos de consumo de alcohol para la detección de abuso alcohólico. *An Med Interna (Madrid)* 1996; 13: 274-8.
17. Sharpe PC, McBride R, Archbold GP. Biochemical markers of alcohol abuse. *QJM* 1996; 89: 137-144.
18. Santo Domingo J, Rubio G, Marín JJ, et al. Transferrina pobre en hidratos de carbono y otros marcadores de consumo de alcohol en un hospital general. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 627-30.
19. Mendoza H, Gorritz B, Lozano A, et al. Pseudocushing inducido por el alcohol v.s. fenotipo cushingoide. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 172-3.