



EFFECTOS DE LA ABSTINENCIA ALCOHÓLICA Y EL EJERCICIO EN LA ATROFIA CEREBRAL Y MUSCULAR DEL ALCOHÓLICO CRÓNICO

Autor

Darío Martín Morera

Tutora

Dra. María Candelaria Martín González

Cotutora

Camino María Fernández Rodríguez

Departamento

Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

RESUMEN

El alcohol es una sustancia psicoactiva presente en múltiples bebidas destinadas al consumo, siendo su uso cada vez más frecuente en la población mundial. Son muchos los efectos nocivos, ampliamente estudiados, derivados de su consumo agudo y crónico. Dentro de estos últimos, destacamos por frecuencia e importancia clínica la miopatía alcohólica y la neurodegeneración y atrofia cerebral. Mediante el siguiente estudio, realizamos una revisión sistemática de los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan estas entidades, así como de los mecanismos que pueden producir una reversión parcial del estado basal del alcohólico inveterado. Muchos mediadores se han relacionado con dichos cuadros, principalmente el TNF- α , la IL-6, el HIF, el FGF-23. No obstante, recientemente se ha descrito que las miocinas, grupo heterogéneo de proteínas liberadas durante la contracción muscular por las células musculares, aumentan su expresión con la actividad física muscular, concretamente la irisina, la catepsina y el BDNF. Se hipotetiza, por tanto, además de con la importancia de la abstinencia alcohólica en este perfil de pacientes, con el beneficio que tendría la actividad física para lograr un incremento de estas miocinas, las cuales jugarían un papel clave para producir una mejoría de la función cognitiva general y de la memoria así como de la miopatía alcohólica crónica ocasionada por el consumo de etanol.

PALABRAS CLAVE: alcohol, miopatía crónica, atrofia cerebral, abstinencia, ejercicio.

ABSTRACT

Alcohol is a psychoactive substance present in multiple beverages intended for consumption, being its usage each time more frequent in world population. There are many harmful effects which have been widely studied, derived from the acute and chronic consumption. Within the latter we highlight, because of its high frequency and clinical relevance alcoholic myopathy and neurodegeneration and cerebral atrophy. Through the following study, we carry out a systematic review of the pathophysiological mechanisms that triggered to these diseases, as well as of the mechanisms that may produce a partial reversion of the basal state of the inveterate alcoholic. A lot of mediators have been related to these conditions, mainly TNF- α , IL-6, HIF, and FGF-23. Nevertheless, myokines, a heterogeneous group of proteins released by muscle cells during muscle contraction have recently been described to increase their expression with muscle physical activity, specifically irisin, cathepsin and the BDNF.

Therefore, there are hypotheses concerning not only the importance of alcohol withdrawal, but also the benefits physical activity would have to reach an increase in these myokines, which would play a key role in producing an improvement of the general cognitive function and the memory, as well as chronic alcoholic myopathy caused by the consumption of ethanol.

KEYWORDS: alcohol, chronic myopathy, cerebral atrophy, abstinence, exercise.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
1. DEFINICIÓN DEL TRASTORNO DE CONSUMO DE ALCOHOL	4
2. METABOLISMO Y TOXICOLOGÍA DEL ALCOHOL	5
3. ¿QUÉ EFECTOS PRODUCE EN EL ORGANISMO?	8
3.1. MIOPATÍA ALCOHÓLICA	9
3.2. ATROFIA CEREBRAL Y DETERIORO COGNITIVO	10
4. MIOCINAS: ACTIVIDAD FÍSICA Y ABSTINENCIA	11
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	14
1. OBJETIVO PRINCIPAL	14
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
3. CRITERIOS PARA LA RETIRADA DE SUJETOS DEL ESTUDIO	16
4. RECOGIDA DE DATOS	20
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS	21
6. PLAN DE TRABAJO	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	23
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	32

INTRODUCCIÓN

El alcohol etílico, cuya fórmula química es C_2H_5OH , es una sustancia psicoactiva derivada de la fermentación anaeróbica de una disolución de hidratos de carbono con levadura y su consiguiente destilación. Presente en gran cantidad de bebidas destinadas al consumo, su uso ha sido ampliamente extendido, erigiéndose como la droga adictiva más comúnmente aceptada. Constituye un problema de salud de primer orden mundial y genera una gran problemática a nivel social. Según los datos de la OMS: <<anualmente, 3 millones de muertes alrededor del mundo son causadas por un excesivo y nocivo consumo de alcohol, representado el 5,3% de todas las muertes prevenibles>>. Además, cabe destacar que el consumo de alcohol se postula como uno de los cinco principales factores de riesgo de enfermedad, muerte y discapacidad en todo el mundo, siendo un factor causal en más de 200 enfermedades [1].

Muchas son las teorías que se han postulado a lo largo de los años sobre las complicaciones directas e indirectas derivadas de su consumo, ya sea por intoxicación aguda o por consumo crónico. A lo largo de este trabajo, iremos haciendo una revisión bibliográfica sobre el etanol, haciendo especial hincapié en dos de las patologías más frecuentes pero menos estudiadas en el alcohólico crónico: la miopatía alcohólica crónica y la atrofia cerebral y, concretamente, de las moléculas involucradas y que podrían ser una diana terapéutica para la reversión parcial de los cuadros que generan.

1. DEFINICIÓN DEL TRASTORNO DE CONSUMO DE ALCOHOL

Son muchos los términos empleados para definir las entidades derivadas del consumo de alcohol, de ahí la importancia de saber diferenciar los distintos conceptos acuñados en la bibliografía habitual. En primer lugar, debemos establecer la diferencia entre alcoholismo y abuso de alcohol. El alcoholismo se describe como la dependencia alcohólica con consumo de cantidades suficientes para desarrollar problemas de cualquier índole (físicos, sociales, laborales, legales, ...). Por el contrario, el abuso de alcohol queda descrito como la necesidad de consumir alcohol, habitualmente en exceso, para llevar a cabo cualquier actividad, no

teniéndose en cuenta las consecuencias negativas derivadas del mismo (dependencia psicológica no física). Por tanto, diremos que el individuo alcohólico tiene dependencia cuando ya aparecen signos de tolerancia o abstinencia. Para acabar, definimos el <<binge drinking>> como el consumo de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo: en hombres, 5 bebidas alcohólicas en dos horas y en mujeres, 4 bebidas alcohólicas en dos horas. Es un patrón propio de adolescentes o de sujetos que suelen beber pocos días a la semana y se suele alcanzar niveles de 0.08 g/dL de alcohol en sangre.

2. METABOLISMO Y TOXICOLOGÍA DEL ALCOHOL

El alcohol se absorbe principalmente en el intestino delgado y generalmente más del 95% es metabolizado en el hígado. No obstante, también se metaboliza en tejidos extrahepáticos. El porcentaje restante se elimina por el aparato urinario y el sudor [2]

El alcohol se metaboliza en el hígado fundamentalmente por tres vías metabólicas: la vía de la enzima alcohol deshidrogenasa, el citocromo P4502E1 (CYP2E1 – sistema microsomal oxidativo del etanol o sistema MEOS) y por la vía de la catalasa.

- **Vía de la alcohol deshidrogenasa:**

En esta vía la alcohol deshidrogenasa citosólica (ADH) es la enzima que lleva a cabo el paso del etanol a acetaldehído mediante la eliminación de una molécula de hidrógeno usando como aceptor de protones a la NAD (coenzima nicotinamida adenina dinucleótido). Es la principal vía implicada en el metabolismo del alcohol. Predominantemente en los hepatocitos, se distribuye también por el resto de la economía corporal (a nivel gastrointestinal, pulmonar y renal, principalmente). Ésta es codificada por siete genes (ADH1 a ADH7) dando lugar a las diferentes subunidades de ADH que, a su vez, serán clasificadas en cinco clases de isoenzimas, siendo la clase I la que ejerce un papel importante en el metabolismo del alcohol a nivel hepático [3]. Las diferentes isoformas justifican que exista distinta concentración de etanol en el organismo aunque se ingiera la misma cantidad de alcohol [4]

Existe un fenómeno denominado “primer paso gástrico”. Esta enzima se expresa en proporciones variables en la mucosa gástrica de manera que al ingerir alcohol se metaboliza pequeñas cantidades en el estómago (de ahí el primer paso gástrico) constituyendo en cierta manera un mecanismo protector para que parte del alcohol ingerido no llegue a la circulación sistémica. La actividad de esta enzima es menor en mujeres [5] y se ve alterada en situaciones de vaciamiento gástrico acelerado [6], tras cirugías [7], en diferentes patologías [8] o con la ingesta de determinados fármacos como los anti H₂ o la aspirina [9].

Tras este primer paso gástrico, la principal actividad de la ADH ocurre en el citoplasma del hepatocito, donde se lleva a cabo el paso del etanol a acetaldehído, una molécula muy inestable y el principal metabolito tóxico del alcohol. Además, tiene lugar una generación continua de radicales de oxígeno activos (ROS), que en condiciones fisiológicas se neutralizarían por compuestos antioxidantes (equilibrio REDOX). En el alcoholismo crónico este equilibrio se pierde por exceso de compuestos oxidantes, lo que se conoce como estrés oxidativo.

- **Vía del citocromo P450E1**

La segunda vía en importancia y que se va incrementando a medida que el paciente aumenta el consumo de alcohol es la vía del sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS), llevada a cabo por el citocromo P450 (CYP), concretamente CYP2E, localizado en el retículo endoplásmico hepatocitario. Esta vía es responsable probablemente de menos del 10% de la metabolización del etanol a acetaldehído cuando el consumo de alcohol es leve o moderado. Sin embargo, si el consumo de alcohol es crónico y a dosis elevadas esta vía aumenta en importancia: se incrementa la actividad del sistema MEOS probablemente por el estímulo que ejerce el alcohol sobre el retículo endoplásmico hepatocitario y por la inducción de la CYP2E1 [10]. Así, esta vía en el paciente alcohólico inveterado llega a ser responsable del metabolismo de hasta un 50% del etanol ingerido. Recientes estudios avalan que niveles elevados de CYP2E1 hepatocitarios se relacionan con la tolerancia al etanol en individuos con alcoholismo crónico [11].

- **Vía de la catalasa**

También es conocido que la catalasa, que se encuentra en la fracción peroxisomal de la célula, aunque en menor proporción interviene en el metabolismo del etanol sin requerir NAD como cofactor sino un sistema generador de H₂O₂; no obstante, su importancia a nivel hepático no juega un papel relevante (aproximadamente un 2%), a diferencia de la catalasa cerebral, que sí que parece estar relacionada con la tolerancia al alcohol y el refuerzo positivo [12].

Existen, también, otras vías no oxidativas que incluyen la glucuronidación, dando lugar a etilglucurónido y la sulfatación, que da lugar al etilsulfato.

El acetaldehído generado por medio de estas vías se transforma por medio de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en acetato, un subproducto menos activo, principalmente por las isoenzimas ALDH1 citosólica y ALDH2 mitocondrial. De estas dos isoformas la que juega un papel más relevante es la ALDH2. El consumo crónico de etanol reduce los niveles de ALDH, dando lugar a mayores concentraciones de acetaldehído y aumentando así su toxicidad de manera directa e indirecta, por medio de la estimulación de citocinas proinflamatorias (TNF- α principalmente) [12]. Vemos, por tanto, que las diversas formas de ADH y ALDH van a jugar un papel importante en las concentraciones de acetaldehído, siendo este el principal desencadenante del alcoholismo y sus efectos nocivos.

Entre los efectos tóxicos del acetaldehído se encuentran la promoción de la peroxidación lipídica (generación de ROS con capacidad de producir lesión a cualquier nivel, por ejemplo en el DNA), inactivación de sistemas antioxidantes (alteración equilibrio REDOX) e interaccionar con estructuras proteicas o productos de peroxidación lipídica y formar aductos acetaldehído-proteínas [13] que se comportan como neoantígenos [14] (*figura 1*).

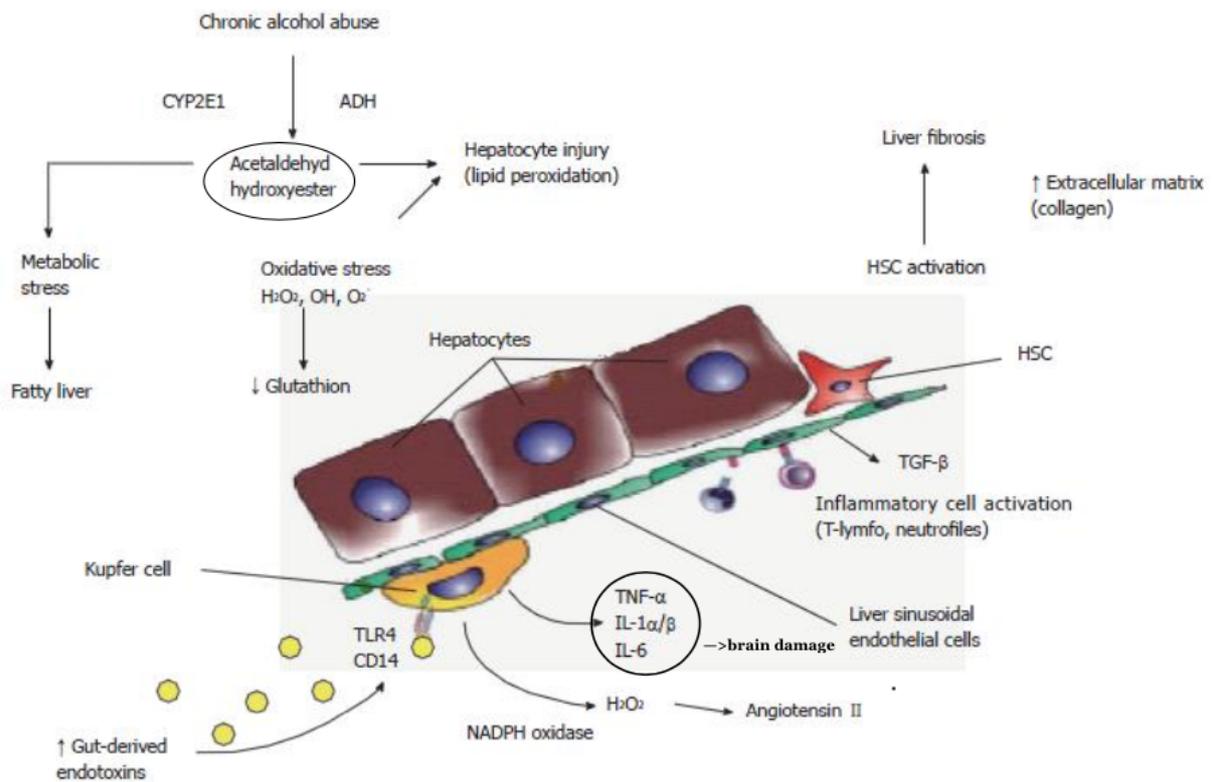


Figura 1: Metabolismo y toxicología del alcohol. Imagen modificada de [15].

3. ¿QUÉ EFECTOS PRODUCE EN EL ORGANISMO?

El alcoholismo es una enfermedad multisistémica con un amplio espectro clínico y en la que puede predominar la afectación de un órgano específico sobre otros. Las manifestaciones orgánicas dependen de múltiples factores como la cantidad y el tiempo de duración del consumo, el sexo, la genética, variabilidad interindividual, comorbilidades asociadas,... El órgano diana por excelencia y la afectación clásica en esta patología es el hígado y la hepatopatía alcohólica. Otras manifestaciones menos conocidas son la pancreatitis crónica, la osteopatía, la polineuropatía o las alteraciones del estado nutricional. El alcohol, además, es factor de riesgo cardiovascular y también de neoplasias, fundamentalmente del aparato digestivo y del tracto respiratorio superior.

Dentro de este proyecto estudiaremos dos entidades derivadas del consumo crónico de alcohol que aparecen frecuentemente en estos pacientes, como son la miopatía alcohólica y el deterioro cognitivo o atrofia cerebral.

3.1. MIOPATÍA ALCOHÓLICA

La miopatía crónica alcohólica es una complicación extremadamente frecuente en el alcohólico inveterado, de origen multifactorial, descrita en una proporción variable de estos pacientes (entre 40-60% y es probable que esté infraestimada) [16]. Un aspecto relevante a tener en cuenta dentro de la miopatía alcohólica es la miopatía cardíaca, que a largo plazo produce miocardiopatía dilatada y cuya prevalencia se sitúa hasta en un 40% de pacientes (aunque se ha descrito también miocarditis con fenómenos autoinmunes, y en el alcohólico, otros factores, como la ateromatosis- frecuente e intensa- y la hipertensión, también más frecuente en el alcohólico, pueden contribuir). La miopatía alcohólica aguda es más rara (20 casos / 100000 habitantes en el mundo occidental, aunque su frecuencia puede estar infraestimada) y ocurre cuando el sujeto tiene una intoxicación aguda de alcohol.

Se caracteriza por producir un daño funcional y estructural progresivo que genera la atrofia de las fibras musculares, especialmente de las fibras de contracción rápida o tipo II , ocasionado dolor y debilidad muscular de carácter abrupto e intenso que puede llegar a ser incapacitante [16]. Por norma, la intensidad y gravedad del cuadro será proporcional a la cantidad de alcohol ingerida, dando una clínica mucho más florida a mayor consumo.

En lo que respecta a la patogenia, queda constancia del efecto directo que ejerce el alcohol a nivel proteico, capaz de dar lugar a un descenso en la síntesis de proteínas miofibrilares [17] y generar apoptosis [18]. Un estudio prospectivo llevado a cabo por Fernández-Solá et. al 2003 evaluó la apoptosis en biopsias del músculo esquelético de consumidores de alcohol crónico a altas dosis, corroborando que el etanol induce apoptosis en el músculo esquelético mediante un aumento de los mecanismos pre y proapoptóticos, dando lugar a una necrosis focal a nivel de las miofibrillas. Por otro lado, aunque bien es cierto que se ha demostrado que el etanol reduce el catabolismo proteico, existe menor concordancia en lo que respecta a la degradación muscular [19].

Por otro lado, la exposición crónica al alcohol disminuye los niveles de IGF-1, un mediador anabólico esencial, y aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias/ factores catabólicos (TNF- α , corticoides). También, en el alcohólico, el descenso de la vitamina D puede

contribuir, relacionándose con la atrofia de fibras musculares y la disminución de fuerza. De igual modo, existen discrepancias con respecto al papel asociado de la alteración hormonal propia del paciente alcohólico avanzado. Se ha descrito que el etanol afecta al metabolismo de la vitamina D al deteriorar su producción renal, afectando tanto a la síntesis como a la inactivación metabólica de 1,25 (OH) 2 D3. Se ha constatado que existe un receptor de vitamina D (VDR) en varios tejidos, incluido el músculo esquelético que, tras la unión vitamina-receptor, conduce a un aumento en la proliferación y diferenciación de las fibras musculares. En un estudio llevado a cabo en un modelo murino, se estudió la posibilidad de que valores bajos de vitamina D se asociaran con la miopatía alcohólica. Se evaluó también la actividad de enzimas musculares antioxidantes como la superóxido dismutasa o la glutatión peroxidasa y productos de peroxidación lipídica. Se encontró una correlación directa entre valores bajos de vitamina D y el área de las fibras IIa además de niveles bajos de actividad de enzimas antioxidantes que se correlacionaron de forma directa con el área de las fibras tipo I y IIa [20].

3.2. ATROFIA CEREBRAL Y DETERIORO COGNITIVO

Una de las manifestaciones más frecuentes en el paciente alcohólico es la presencia de atrofia cerebral y/o atrofia cerebelosa, así como deterioro cognitivo. Dentro de los grupos celulares que constituyen el sistema nervioso, los oligodendrocitos y los astrocitos son especialmente sensibles a la toxicidad alcohólica, que genera inflamación, toxicidad neuronal y produce alteración a nivel de la sinaptogénesis. De manera directa, el alcohol genera una afectación de la materia blanca, produciendo atrofia cerebral [21].

Existen también efectos indirectos involucrados en el desarrollo de esta atrofia derivados de las alteraciones vitamínicas clásicas asociadas al alcoholismo severo. Un ejemplo de ello es el déficit de tiamina por la inhibición de su absorción en el intestino delgado mediada por el alcohol. Dicha deficiencia, sumado a la toxicidad en sí misma del alcohol se relacionan con numerosas enfermedades vasculares; predisponen al paciente alcohólico al desarrollo de lesiones hemorrágicas potencialmente mortales por afección de la glía, la mielina y la microvasculatura cerebral [21]. Es por ello que se ha investigado acerca del posible efecto antioxidante de la tiamina. Un estudio reciente concluye en que una suplementación

vitamínica de tiamina tendría un efecto importante en la prevención de la toxicidad neuronal al prevenir el estrés oxidativo y la inflamación derivada del consumo crónico del alcohol [22].

Asimismo, se ha visto que el alcohol induce muerte cerebral y pérdida de neurogénesis, dando lugar a pérdida morfofuncional cerebral así como a déficits cognitivos. Induce daño cerebral a través de la activación de una cascada proinflamatoria, impulsada por NF- κ B, el cual aumenta de manera progresiva con el consumo, favoreciendo la liberación de citocinas proinflamatorias, especialmente el TNF- α , así como producción de ROS. Por otro lado, el TNF- α es un potente inductor de la formación de ROS [23]. Así, el propio metabolismo del etanol es suficiente para causar estrés oxidativo en el sistema nervioso central, cerrando un bucle de realimentación positiva. Estas sustancias ejercen un efecto neurotóxico en el cerebro, siendo el hipocampo y la región prefrontal las zonas más sensibles y por tanto las más dañadas. Por lo tanto, la activación del etanol de esta cascada sumado al estrés oxidativo probablemente inhibe la neurogénesis y media los otros procesos degenerativos necróticos [24]. La patogenia de la lesión cerebral se conoce sólo parcialmente aunque los últimos estudios realizados apuntan a que el principal mecanismo subyacente sea la lesión oxidante.

4. MIOCINAS: ACTIVIDAD FÍSICA Y ABSTINENCIA

Como ya se ha nombrado anteriormente, los mediadores inflamatorios ejercen un papel importante en el desarrollo de la atrofia cerebral presente en el alcohólico crónico, de ahí el gran interés que han suscitado durante la última década. Dentro de los más renombrados y estudiados se encuentra el TNF- α , principal citoquina derivada de la activación del TLR-4 de la célula de Kupffer por el lipopolisacárido bacteriano y la IL-6, encontrando concentraciones más altas del mismo a mayor consumo de alcohol [25]. No obstante, se han descrito otras citocinas liberadas durante la ingesta crónica de alcohol, tales como la IL-1b, MCP-1, el HIF, el FGF-23, la miostatina que contribuyen a esa neurotoxicidad derivada del alcohol. [26]

Dentro de las moléculas derivadas de esa cascada inflamatoria son las miocinas. Se trata de un grupo heterogéneo de proteínas liberadas por las células musculares como respuesta a la contracción muscular, aumentando por tanto su expresión con la actividad física muscular.

Actualmente estas miocinas son objeto de intensa investigación, sobre todo el BDNF, la irisina y la catepsina B.

Del BDNF se ha estudiado vagamente, teorizando que puede tener un papel en la fisiopatología de la enfermedad hepática inducida por etanol [27]. Otros estudios aseveran que el BDNF podría ejercer un efecto protector; de hecho, se ha encontrado una asociación positiva entre los niveles séricos de BDNF y la duración de la abstinencia directamente antes de la recaída. De lo que no cabe duda es que los resultados respaldan que BDNF, junto con TNF- α , están involucrados en la regulación del consumo de alcohol, aunque en direcciones divergentes [25]. Se ha postulado, además, que la irisina condiciona un aumento de BDNF a nivel cerebral. De hecho, la expresión de PGC-1 α en el músculo da lugar a un aumento en la producción de FNDC5, que se escinde y será secretada como irisina, que aumenta a su vez la expresión de BDNF, relacionándose con posibles mejoras a nivel de la plasticidad neuronal [28].

Con respecto a la irisina, dado que su síntesis se produce predominantemente en el músculo esquelético, se ha investigado durante estos últimos años su papel. Existen estudios que defienden que existe una relación positiva entre la irisina y la masa muscular. Concluyen en que sería la masa muscular y sus marcadores (mediante la medida del perímetro muscular del brazo y la masa magra) quienes determinan los niveles circulantes de esta miocina [29]. Por ello, datan que el ejercicio podría determinar las concentraciones de irisina en plasma [30]. En lo que a la neurodegeneración se refiere, se cita que el ejercicio favorece una mejora del cuadro, dado que se descubre a la irisina como un factor asociado a la neurogénesis; no obstante, dadas las condiciones tan graves de los pacientes con neurodegeneración asociada, es muy difícil su adherencia al tratamiento terapéutico (la actividad física) [31].

Refiriéndonos a la catepsina B, se ha detallado que el ejercicio favorece el aumento de su concentración e induce la expresión de BDNF por parte del cerebro, con importantes beneficios a nivel cognitivo y neurogénico, concretamente a nivel del hipocampo y de la memoria [28].

En lo que respecta a la abstinencia alcohólica, tras una revisión de la literatura, existen datos que avalan una reversión parcial de la miopatía tras el cese de la sustancia. Existen estudios que muestran una mejoría de la fuerza muscular en pacientes alcohólicos crónicos comprobado por biopsia, respaldando así la teoría de que la dosis es un factor muy importante en la patogénesis de la enfermedad; por el contrario, dosis altas mantenidas de etanol (> 100 g / día) generaron consecuencias deletéreas en la fuerza muscular. [32]. Del mismo modo, se ha concluido en que la abstinencia alcohólica prolongada favorece la neurogénesis [33]. Nuevamente, la revisión bibliográfica nos muestra que la abstinencia de consumo produce una regresión importante de la enfermedad al favorecer un aumento en la transcripción de CREB (factor de transcripción que participa en la supervivencia celular), lo que contribuye al retorno morfológico y funcional cerebral y, por tanto, a la recuperación parcial del estado basal del individuo [34].

Así pues, recorriendo y profundizando en el tema, podemos observar cómo muchos autores describen el posible gran potencial terapéutico de estas miocinas en lo que a la regeneración neuronal se refiere, además de producir una mejoría a nivel de la memoria y de la función cognitiva en general [35]. También se objetiva cómo el ejercicio físico tiene un papel importante en la síntesis de estas proteínas. Dada la elevada prevalencia de miopatía y de atrofia cerebral en el paciente alcohólico y que, por otro lado, existen múltiples moléculas que aumentan su expresión con la actividad física y que se relacionan con la función cognitiva, nuestra intención es evaluar la posibilidad de que el ejercicio y la abstinencia de consumo de alcohol mejoren tanto la miopatía como la atrofia cerebral de estos pacientes, probablemente a través de estos mediadores poco estudiados pero que auguran ser las respuestas a las graves complicaciones derivadas del alcoholismo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Sabemos que el alcohol es una sustancia depresora del sistema nervioso central con múltiples consecuencias negativas derivadas de su consumo a dosis tóxicas, no solo de manera puntual, sino también de forma crónica. Conocemos, además, que los efectos nocivos son dosis-dependiente, siendo por tanto, más graves a mayor consumo. Dentro de estas complicaciones, destacamos por su gran frecuencia la miopatía crónica alcohólica y la atrofia cerebral. Son muchos los mediadores inflamatorios que se han relacionado con la atrofia cerebral en estos pacientes, principalmente el TNF- α pero también la IL-6, el HIF, el FGF-23, la miostatina. Asimismo, se ha descrito que las miocinas, sobre todo el BDNF, la irisina y la catepsina B, producen un aumento de su expresión con el ejercicio y una mejoría de la función cognitiva general, así como en la memoria. Por otro lado, son conocidos los efectos positivos de la abstinencia de consumo en la miopatía alcohólica crónica. Con el presente estudio se pretende esclarecer si la actividad física y la abstinencia de consumo de alcohol logran mejorar estas entidades por medio de estos mediadores anteriormente nombrados y que han sido poco estudiados a lo largo de los años.

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Nuestro objetivo principal se basó en conocer si la realización de ejercicio y la abstinencia de consumo de alcohol producen una mejora de la fuerza muscular y la función cognitiva en el paciente alcohólico por medio del estudio de las miocinas nombradas.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar qué factores influyen en la fuerza muscular del paciente alcohólico.
- Analizar qué factores influyen en la atrofia cerebral del paciente alcohólico.
- Determinar si la reacción inflamatoria relacionada con el alcoholismo puede tener que ver en la fuerza muscular.
- Determinar si la reacción inflamatoria relacionada con el alcoholismo puede tener que ver en la función cognitiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo observacional de cohorte donde tomamos a todos aquellos pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias por patologías derivadas del consumo de alcohol a dosis tóxicas de forma crónica. El tamaño muestral establecido fue de 200 pacientes, cálculo obtenido teniendo en cuenta las características de los pacientes a cargo del Servicio de Medicina Interna, con un error alfa de 0,05, una potencia del 80% y unas pérdidas del 10%. Dada la actual situación del país, el Estado de Alarma por la pandemia de COVID 19, la inclusión de pacientes en el estudio ha quedado temporalmente paralizada, no logrando alcanzar un mínimo de pacientes que nos permita evaluar los objetivos mencionados. El estudio será retomado a posteriori.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todo paciente mayor de 18 años que ingrese en el Servicio de Medicina Interna por patologías derivadas del consumo de alcohol a dosis tóxicas.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con consumo de otros tóxicos.
- Imposibilidad de seguimiento del paciente por no ser residente permanente en Tenerife.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Imposibilidad de colaboración del paciente para realizar los test cognitivos (Minimal State)
- Imposibilidad de colaboración del paciente para valoración de la fuerza muscular o test de la marcha.

3. CRITERIOS PARA LA RETIRADA DE SUJETOS DEL ESTUDIO

- Fallecimiento durante el seguimiento.
- Revocación del consentimiento informado

A los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se entregó el consentimiento informado (*anexo 1*), donde se deja constancia de pertenecer de forma voluntaria al estudio, además de que el consentimiento puede ser revocado por parte del paciente siempre que así lo desee, no interfiriendo en la relación entre médico y paciente. Una vez seleccionados los pacientes a ser introducidos en nuestro estudio, procedimos a analizar las variables objeto de interés así como los métodos empleados para la toma de las mismas:

- ❑ Datos epidemiológicos: edad, sexo, nivel educativo, hábitos tóxicos (gramos de alcohol y tiempo de consumo, tabaquismo e índice paquetes/año), situación social, evaluación nutricional y tipo de dieta. Estos datos han sido recogidos a través de la realización de una historia clínica exhaustiva con el pacientes.

- ❑ Antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal, presión arterial, fuerza prensil, pliegue tricípital, pliegue palmar y perímetro braquial. Empleamos una báscula electrónica con tallímetro de la marca BGG/Ref: PP-15 la cual nos permitió calcular tanto el peso como la talla del paciente (*Figura 2*).

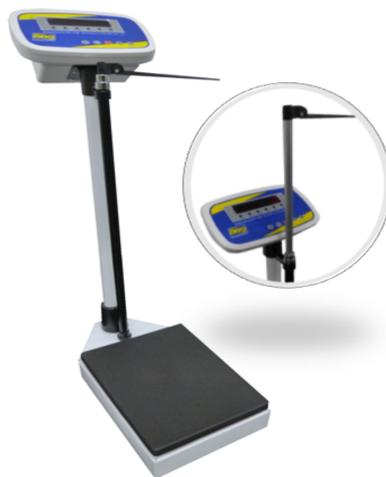


Figura 2: Báscula con tallímetro empleado en el estudio [36]

Empleamos una cinta antropométrica para la toma del perímetro abdominal y braquial, así como un plicómetro mecánico de la marca Holtain Tanner Ref.: 39801 para la toma de los pliegues tricipital y palmar (*figura 3*).



Figura 3: Plicómetro y cinta antropométrica empleada en el estudio [36]

Finalmente, empleamos un dinamómetro de mano marca Collin/Ref. IPK-1125-02 para la medición de la fuerza tensil (*figura 4*)



Figura 4: dinamómetro manual empleada en el estudio [36]

- ❑ Test de la marcha de los 6 minutos y velocidad de la marcha. Para ello, medimos por medio de un cronómetro digital marca JZK el tiempo que ha tardado el paciente en realizar la prueba. Se hicieron dos mediciones y se tomó aquella en la que el paciente realizaba el recorrido en menor tiempo (*figura 5*).



Figura 5: Cronómetro empleado en el estudio [36]

- Test de valoración cognitiva: fue realizado mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE), un test que, mediante la realización de preguntas y pruebas de baja complejidad, nos permitió valorar la función cognitiva, así como la memoria y destrezas del paciente (figura 6).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)			
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>			
Nombre:		Varón [] Mujer []	
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:	
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:		
Observaciones:			
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué estación?	0-1		
¿En qué día (fecha)?	0-1		
¿En qué mes?	0-1		
¿En qué día de la semana?	0-1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1		
¿En qué provincia estamos?	0-1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1		
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.		FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)			
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia			
		PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	

Figura 6: MMSE usado en el estudio para evaluar la función cognitiva [37]

- ❑ Comorbilidades: enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular o insuficiencia cardíaca), cáncer, enfermedad pulmonar respiratoria crónica, fracturas, diabetes o demencia. Se obtuvo tras la realización de una búsqueda a través del historial médico e historia clínica realizada al paciente

- ❑ Determinaciones analíticas sanguíneas: hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucosa y hemoglobina glicosilada, creatinina, ácido úrico, vitamina D, perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL), perfil hepático (transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, actividad de protrombina), creatin-fosfokinasa, vitamina B12, ácido fólico, función tiroidea, marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno) y marcadores de estrés oxidativo (productos de peroxidación lipídica: MDA). Citoquinas (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e interferón-gamma) y miocinas: BDNF, irisina y catepsina B. Se obtuvo a través de una muestra de sangre tomada por parte del equipo de Enfermería del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias y se analizará en el Servicio de Laboratorio del mismo hospital.

- ❑ Pruebas de imagen y otras pruebas complementarias: a todos los pacientes se les realizará, como parte del manejo clínico una densitometría ósea mediante un densitómetro tipo GE Lunar Prodigy (N/S 66289GR) siendo informado por el Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y determinando:
 - ❑ Masa magra, total y a nivel de ambos brazos, ambas piernas y tronco.
 - ❑ Masa grasa, total y a nivel de ambos brazos, ambas piernas y tronco.
 - ❑ Densidad mineral ósea en ambos brazos, ambas piernas, costillas, pelvis, columna lumbar, columna dorsal.

- ❑ Seguimiento: muerte (por insuficiencia hepática, causa cardiovascular, neoplásica y cualquier causa), hospitalización (especificar motivo principal). El seguimiento se realizará de forma semestral.

4. RECOGIDA DE DATOS

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis y exploración física detallada, así como pruebas de imagen habituales (radiografía de tórax y abdomen) que fueron estudiadas por un observador único y densitometría ósea informada por el servicio de Medicina Nuclear. Una vez superada la causa principal que motivó su ingreso, se procedió a la medición y determinación de PCR y niveles de citocinas proinflamatorias por medio de una analítica de sangre tomada por el equipo de enfermería y que fue estudiada por parte del personal del Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario de Canarias. Finalmente, valoramos el estado nutricional mediante antropometría y mediante la escala de valoración nutricional subjetiva habitualmente utilizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias [38]. Para ello, se llevó a cabo un examen que valoró:

- Bola de Bichat: la pérdida de grasa en las mejillas hace resaltar más notoriamente el hueso maxilar.
- Músculo temporal: valoraremos si existe pérdida de relleno de la fosa temporal así como del arco zigomático.
- Masa muscular de miembros superiores: se valorará mediante palpación la cantidad de músculo.
- Masa muscular de miembros inferiores: del mismo modo que el punto anterior.
- Grasa subcutánea abdominal: del mismo modo, será evaluado mediante palpación.

Posteriormente, valoramos cada uno de estos puntos de 0 a 2 (normal, leve y moderada atrofia, respectivamente), calculamos la puntuación total y definimos como:

- Normal: cuando la puntuación es menor o igual a 2.
- Malnutrición moderada: cuando la puntuación es mayor o igual a 3
- Malnutrición intensa: cuando la puntuación es mayor o igual a 5.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

Para el estudio estadístico de los resultados se pretendía utilizar el paquete de programas SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19. Se considera que un resultado es estadísticamente significativo cuando el valor de “p” es menor de 0.05. El test de Kolmogorov-Smirnov se usaría para identificar si las variables eran paramétricas o no paramétricas. Para el contraste de hipótesis se utilizaría el test de χ^2 y test exacto de Fisher (variables cualitativas), “t” de student y ANOVA para variables paramétricas; U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis como test no paramétricos entre 2 grupos y 3 o más respectivamente. En el caso de las correlaciones: “r” de Pearson (si la distribución es paramétrica) y “rho” de Spearman (si la distribución es no paramétrica).

Por último, se realizaría un análisis multivariante para determinar qué variables se relacionaban de forma independiente: regresión lineal múltiple (en el caso de que la variable dependiente fuera cuantitativa) y regresión logística (si la variable era cualitativa), y, eventualmente, análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan y Meier y regresión de Cox.

6. PLAN DE TRABAJO

El estudio se realizó en Planta de Hospitalización de Medicina Interna durante el ingreso del paciente. La determinación de la fuerza prensil, el test de función cognitiva y la valoración de la marcha se realizaron al tercer día de ingreso, con objeto de lograr una estabilidad clínica pertinente que nos permita la correcta valoración del paciente y el día del alta del paciente (de manera que se estima que pase al menos una semana entre ambas mediciones). A fin de conseguir que el paciente realice ejercicio (motivo principal de estudio para observar el beneficio que supone sobre el paciente alcohólico crónico), se potenció que caminase durante el ingreso. Se evaluó también el efecto de la abstinencia-durante el ingreso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La fase de recogida de datos se encuentra actualmente paralizada. Se continuará con la recogida de datos en cuanto la epidemia sanitaria y las recomendaciones del Ministerio de Sanidad lo permitan. Debido a esto no podemos mostrar tampoco resultados preliminares (no se ha podido realizar el análisis de miocinas en los sueros de los pacientes ya incluidos en el estudio) y tampoco realizar una discusión congruente.

CONCLUSIONES

Si bien es cierto que no tenemos unos datos con los que establecer una comparativa, podríamos realizar una pequeña conclusión en base a la revisión bibliográfica realizada para la elaboración de este proyecto.

El alcohol ejerce efectos deletéreos importantes en el paciente alcohólico crónico. Sin embargo, a pesar de sus conocidos efectos nocivos para la salud, su consumo, en vez de ir a declive, aumenta, siendo cada vez más sus adeptos y consumiéndose ampliamente entre jóvenes y adultos. Dentro de estos efectos ocasionados, es de vital importancia destacar la miopatía alcohólica y la neurodegeneración, que conduce a la atrofia cerebral, presente en aquellos pacientes con ingesta de alcohol de forma crónica y a dosis elevadas. Aunque sean manifestaciones frecuentes en estos pacientes todavía no existen datos esclarecedores acerca de los mecanismos que conllevarían a una mejora parcial o total de estos cuadros clínicos. Un determinante común en los artículos revisados en este proyecto es la importancia de las citocinas inflamatorias, activadas por el etanol y responsables de la patogénesis, al igual que el exceso en la producción de ROS. Otro aspecto muy interesante a destacar es el interés académico y clínico de las miocinas, en concreto el BDNF, irisina y la catepsina B, las cuales podrían ser piezas claves de este rompecabezas. Aunque no exista una teoría afianzada y totalmente fidedigna, es cierto que existen numerosas hipótesis que convergen en un mismo punto: la posible diana terapéutica que supone el estudio de estas moléculas y sus interacciones para la mejoría de los cuadros clínicos generados por el alcohol, así como la importancia de la abstinencia de consumo. En concreto, se hace especial hincapié en que un aumento de sus concentraciones -posiblemente relacionadas con la realización de actividad física-, sumado a la abstinencia de consumo, condicionaría una mejora de la función cognitiva general y de la memoria, así como una mejoría física y reversión de la miopatía crónica. Es la importancia de estos pequeños avances y la falta de conocimiento de estas moléculas lo que nos impulsó a realizar este ambicioso proyecto.

Aún queda mucho por esclarecer en el metabolismo del alcohol y en la enfermedad multisistémica que deriva de su consumo. Si bien es cierto que la mejor manera de evitar sus

deletéreos y nefastos efectos es no consumirlo, sería muy pretencioso por nuestra parte. No obstante, es curioso a la par que interesante todo lo que nos queda por vislumbrar aún y la posibilidad de generar fármacos así como otras formas de tratamiento (por ejemplo la actividad física regular) que actúen sobre este heterogéneo grupo que conforman las miocinas y que, como repito, podrían ser una eventual diana terapéutica para evitar los efectos nocivos generados por el consumo tóxico de alcohol

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

A lo largo del grado de Medicina, siempre me ha parecido de vital importancia el ámbito de la investigación científica. En este caso, el Trabajo de Fin de Grado nos permite a nosotros estar un poco más dentro y conocer los entresijos de la misma. Además, gracias a que podemos escoger libremente tutor y temática, pude abarcar un tema que siempre ha suscitado interés en mí y gracias a él, he sentido el empuje que necesitaba para acabar este último año.

En lo que respecta al estudio, he podido trabajar de lleno con un equipo comprometido y dispuesto siempre a ayudarme, como lo es el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias. Quisiera mostrar mi gratitud y mi afecto así por ellos. He aprendido a manejar al paciente alcohólico crónico gracias a las destrezas aportadas por estos profesionales, así como a adquirir conocimientos imprescindibles para el manejo de procedimientos de documentación clínica, comprender e interpretar críticamente textos científicos y discernir entre aquello que realmente tiene importancia de lo que no. También he podido interiorizar conceptos vagamente expuestos durante la carrera y profundizar en ellos, adquiriendo con ello una serie de destrezas indispensables y eficaces para la práctica clínica. Y aunque sea una pena que por las circunstancias actuales que vivimos no hayamos podido concluir el proyecto, espero que tras el cese de esta situación, podamos retomar el estudio y esto sea el primer paso hacia algo prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim S, Vos T, Flaxman A, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. Kong, Ling Zu, Nisansala Chandimali, Ying Hao Han, Dong Ho Lee, Ji Su Kim, Sun Uk Kim, Tae Don Kim, et al. 2019. “Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease.” *International Journal of Molecular Sciences* 20 (11). DOI: 10.3390/ijms20112712
3. Cederbaum A. Alcohol Metabolism. *Clinics in Liver Disease*. 2012;16(4):667-685. DOI: 10.106/j.cld.2012.08.002
4. Lieber, Charles S. 2005. “Metabolism of Alcohol.” *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders. DOI: 10.1016/j.cld.2004.10.005
5. Frezza, Mario, Carlo di Padova, Gabriele Pozzato, Maddalena Terpin, Enrique Baraona, and Charles S. Lieber. 1992. “High Blood Alcohol Levels in Women: The Role of Decreased Gastric Alcohol Dehydrogenase Activity and First-Pass Metabolism.” *Annual Review of Addictions Research and Treatment* 2 (C): 81–88. DOI: 10.1056/NEJM199001113220205
6. Lieber, C.S.; Gentry, R.T.; Baraona, E. First pass metabolism of ethanol. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:163-9. PMID: 8974331
7. Hirata, R D, M H Hirata, B Strufaldi, R A Possik, and M Asai. 1989. “Creatine Kinase and Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Serum and Tissues of Patients with Stomach Adenocarcinoma.” *Clinical Chemistry* 35 (7): 1385–89. DOI: 10.1093/clinchem/35.7.1385

8. Seitz HK, Gärtner U, Egerer G, Simanowski UA. Ethanol metabolism in the gastrointestinal tract and its possible consequences. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1994;2:157-62. Review. PMID: 8974330
9. Baraona, E., R. T. Gentry, and C. S. Lieber. 1994. "Bioavailability of Alcohol: Role of Gastric Metabolism and Its Interaction with Other Drugs." *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 12 (6): 351–67. DOI: 10.1159/000171470
10. Lu Y, Cederbaum A. Cytochrome P450S and Alcoholic Liver Disease. *Current Pharmaceutical Design.* 2018;24(14):1502-1517. DOI: 10.2174/1381612824666180410091511
11. Brendan Le Daré, Vincent Lagente & Thomas Gicquel (2019): Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects, *Drug Metabolism Reviews*, DOI: 10.1080/03602532.2019.1679169
12. Guo R, Ren J. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2010;7(4):1285-1301. DOI: 10.3390/ijerph7041285
13. Nomura, Fumio, and Charles S. Lieber. 1981. "Binding of Acetaldehyde to Rat Liver Microsomes: Enhancement after Chronic Alcohol Consumption." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 100 (1): 131–37. DOI: 10.1016/S0006-291X(81)80073-3.
14. Rolla, Roberta, Daria Vay, Elisa Mottaran, Monica Parodi, Nicola Traverso, Sarino Aricó, Massimo Sartori, et al. 2000. "Detection of Circulating Antibodies against Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease." *Hepatology* 31 (4): 878–84. DOI: 10.1053/he.2000.5373.

15. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):81-90. DOI: 10.4254/wjh.v4.i3.81
16. Preedy VR, Peters TJ. Alcohol and skeletal muscle disease. *Alcohol Alcohol.* 1990; 25 (2-3):177- 87. PMID: 8182667
17. Lang CH, Kimball SR, Frost RA, Vary TC. Alcohol myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001 May; 33 (5):457-73. DOI: 10.1016/s1357-2725(00)00081-9
18. Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, García G, Sacanella E, Estruch R, Tobías E, Badia E, Urbano-Márquez A. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol.* 2003 Dec; 34 (12):1247-52. DOI: 10.1016/j.humpath.2003.07.017
19. Fernandez-Solà J, Preedy VR, Lang CH, Gonzalez-Reimers E, Arno M, Lin JC, Wiseman H, Zhou S, Emery PW, Nakahara T, Hashimoto K, Hirano M, Santolaria-Fernández F, González-Hernández T, Fatjó F, Sacanella E, Estruch R, Nicolás JM, Urbano-Márquez A. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Dec; 31 (12):1953-62. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00530.x
20. González-Reimers E, Durán-Castellón MC, López-Lirola A, Santolaria-Fernández F, Abreu González P, Alvisa-Negrín J, Sánchez-Pérez MJ. Alcoholic myopathy: vitamin D deficiency is related to muscle fibre atrophy in a murine model. *Alcohol Alcohol.* 2010 May-Jun; 45 (3):223-30. DOI: 10.1093/alcalc/agq010. Epub 2010 Feb 26.
21. De la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan; 127 (1):71-90. DOI: 10.1007/s00401-013-1233-3. Epub 2013 Dec 27.
22. Ucak T, Karakurt Y, Tasli G, Cimen F, Icel E, Kurt N et al. The effects of thiamine pyrophosphate on ethanol induced optic nerve damage. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2019;20(1). DOI: 10.1186/s40360-019-0319-5

23. Niwa Y, Ozaki Y, Akamatsu H, Kurisaka M. Role of cytokines, tyrosine kinase and protein kinase C on production of superoxide and induction of scavenging enzymes in human leukocytes. *Clin Immunopathol* 1996; 79:303-13. DOI: 10.1006/clin.1996.0083
24. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr; 44 (2):115-27. DOI: 10.1093/alcalc/agn079.
25. Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, Rhein M, Lenz B, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. TNF- α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* 2014 Nov;48(7):671-6. DOI: 10.1016/j.alcohol.2014.08.003.
26. Zou J, Crews F. Induction of innate immune gene expression cascades in brain slice cultures by ethanol: key role of NF- κ B and proinflammatory cytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 May; 34 (5):777-89. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01150.x. Epub 2010 Mar 3.
27. Ceccanti M1, Mancinelli R, Tirassa P, Laviola G, Rossi S, Romeo M, Fiore M. Early exposure to ethanol or red wine and long-lasting effects in aged mice. A study on nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor. *Neurobiol Aging*. 2012 Feb; 33 (2):359-67. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.005. Epub 2010 Apr 10.
28. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, Janke E, Lubejko ST, Greig NH, Mattison JA, Duzel E, van Praag H. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab*. 2016 Aug 9;24(2):332-40. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.025.
29. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. [Irisin: a messenger from the gods?]. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 May-Jun;26(3):140-6. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.11.002.

30. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp B. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-130. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.11.014
31. Huh J, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini M, Schneider B et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-1738. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
32. Fernández-Solà J, Nicolás JM, Sacanella E, Robert J, Cofan M, Estruch R, Urbano-Márquez A. Low-dose ethanol consumption allows strength recovery in chronic alcoholic myopathy. *QJM*. 2000 Jan;93(1):35-40. DOI: 10.1093/qjmed/93.1.35
33. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2009 Mar-Apr; 44 (2):115-27. DOI: 10.1093/alcalc/agn079.
34. Yalcin EB, McLean T, Tong M, de la Monte SM. Progressive white matter atrophy with altered lipid profiles is partially reversed by short-term abstinence in an experimental model of alcohol-related neurodegeneration. *Alcohol*. 2017 Dec; 65:51-62. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.05.008.
35. Kim S, Choi JY, Moon S, Park DH, Kwak HB, Kang JH. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch*. 2019 Mar;471(3):491-505. DOI: 10.1007/s00424-019-02253-8.
36. Google Images [Internet]. [Images.google.com](https://images.google.com/). 2020. Disponible en: <https://images.google.com/>
37. Minimentaldef.MMSE.pdf [Internet]. Scribd. 2020 [cited 18 May 2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/337866078/minimentaldef-MMSE-pdf>

38. Hernández-Plasencia, D., Santolaria-Fernández, F., Hernández-García MT., González-Reimers E., Batista-López N., Jorge-Hernández J.A., Rodríguez-Moreno F., Subjective Nutritional Assessment and Short-term prognosis. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*, 1991, Vol 2, 151-163. DOI: 10.3109/13590849109084111

ANEXOS

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Efecto de la abstinencia y el ejercicio en la atrofia cerebral y muscular del alcohólico crónico

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Candelaria Martín González. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias. Busca 124. Tfno: 922678600.

CENTRO: Hospital Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar y el cual ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente. Nuestra intención es que usted reciba la información necesaria para decidir libremente si desea participar o no en este estudio. Nosotros le aclararemos todas las dudas que le puedan surgir al respecto. Asimismo, puede consultarlo con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Ha de saber que su participación en este estudio es completamente voluntaria, pudiendo retirar su consentimiento cuando lo desee, sin tener que verse afectada la relación médico-paciente y sin que este acto produzca ningún perjuicio en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El consumo crónico de alcohol es un problema de salud de primer orden a nivel mundial siendo un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades sistémicas. El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos del ejercicio así como de la abstinencia alcohólica sobre atrofia cerebral y muscular en pacientes con alcoholismo crónico.

La recogida de datos se iniciará a su ingreso y se le realizarán una serie de preguntas de tipo epidemiológica: edad, nivel de estudios, hábitos tóxicos, dieta que sigue,.. Se le preguntará por sus enfermedades previas y se le realizará una exploración física completa que incluya: peso, talla, medición de pliegue a nivel del tríceps, del perímetro braquial y del perímetro abdominal, medición de la fuerza de prensión con un dinamómetro y una valoración nutricional subjetiva.

Se le realizará una analítica de sangre y se realizará una prueba para valorar la presencia o no de osteoporosis (por su riesgo elevado de padecerla). De igual modo, practicaremos un test de la marcha para evaluar su tolerancia al ejercicio. Para finalizar, le realizaremos un pequeño test llamado Mini-mental state examination (MMSE) que nos permite evaluar si existe deterioro cognitivo así como vigilar su evolución.

Hemos de dejar constancia de que no existe ningún riesgo derivado de este estudio ya que las pruebas a realizar son habituales en la práctica clínica. Obtendremos a partir de este estudio datos que nos permitan confirmar los beneficios que supondría en el paciente consumidor de alcohol no solo la abstinencia, sino también el ejercicio físico sobre la atrofia cerebromuscular.

La duración estimada del estudio es de 3 años prorrogables. El número total de pacientes a incluir es de 200.

CONFIDENCIALIDAD:

Con la aplicación de la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), es importante que conozca la siguiente información:

Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le

recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor y el Investigador son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

INFORMACIÓN ADICIONAL:

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

La investigadora principal del estudio es la doctora María Candelaria Martín González. Si durante la realización del mismo le surge alguna cuestión relacionada con el estudio, puede consultarlo con dicha profesional del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha: