

## Editorial

## Reversibilidad de la miocardiopatía dilatada alcohólica

## Reversibility of Alcohol Dilated Cardiomyopathy

Joaquim Fernández Solà\*

Unidad de Alcoholología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España



Historia del artículo:

On-line el 14 de febrero de 2018

La miocardiopatía alcohólica (MCA) es una enfermedad de origen tóxico que causa una progresiva alteración de la función y la estructura cardíacas, semejante a la miocardiopatía (MCP) dilatada idiopática, y se produce en consumidores de grandes dosis de alcohol (> 100 g/día los varones, > 80 g/día las mujeres) durante largo tiempo (al menos 5 años, habitualmente unos 15), en ausencia de otras enfermedades cardíacas significativas<sup>1-3</sup>. En países occidentales, la MCA supone aproximadamente un tercio de todas las causas de MCP dilatada adquirida. Es una enfermedad que puede afectar hasta un tercio los consumidores de grandes dosis de alcohol<sup>2</sup>. Como el consumo poblacional de alcohol no ha disminuido en los últimos años en España, tampoco lo ha hecho la incidencia de MCA y sigue siendo un factor de riesgo relevante tanto de MCA como de enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>. Además, el alcohol se suma en su efecto nocivo al de otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la hipercolesterolemia. También se ha visto que, debido al efecto tóxico sistémico del alcohol y sus metabolitos, otras enfermedades orgánicas relacionadas con el consumo de alcohol, como la cirrosis hepática, la demencia alcohólica o la desnutrición proteico-calórica, incrementan el riesgo de sufrir MCA<sup>3</sup>.

La potencial reversibilidad de la MCA desde hace muchos años es objeto de interés médico. Ya en Grecia, en el siglo IV a.C., Hipócrates observó que los pacientes con «hidropresía», el equivalente clínico a la insuficiencia cardíaca congestiva, mejoraban si dejaban de beber alcohol, recomendación que ha persistido hasta hoy. Sin embargo, hay que remontarse al siglo XIX para tener descripciones clínicas evidentes de esta potencial reversibilidad de la MCA con la abstinencia alcohólica en bebedores de cerveza alemanes. De hecho, durante mucho tiempo se llegó incluso a dudar de que fuera el consumo de alcohol por sí mismo el causante de la MCP dilatada. Así, se propuso que contaminantes de la cerveza como el cobalto o el arsénico, utilizados como antiespumantes, fueran la causa de esta enfermedad, y no el etanol en sí mismo. También se propuso que la MCA pudiera estar causada por la desnutrición proteico-calórica o el déficit de tiamina (*Beriberi occidental*) o el déficit de

selenio, magnesio o fósforo que con frecuencia acompañan al consumo crónico de alcohol<sup>4</sup>.

Hace unos 30 años, diversos trabajos clínicos y experimentales corroboraron que era el etanol por sí mismo el agente causante de esta miocardiopatía dilatada tóxica, con un claro efecto dependiente de la dosis en relación con el consumo de alcohol acumulado durante la vida de cada individuo<sup>2</sup>. Se generó el concepto de dosis total acumulada de alcohol por kilo de peso corporal (DTA/kg) para aproximar mejor el riesgo personal de sufrir MCA. Así, se ha definido mejor la historia natural de la MCA como una enfermedad crónica que se inicia con una etapa subclínica en la que solo se objetiva disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>5</sup>. Sigue la fase de disfunción sistólica con descenso progresivo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En esta fase aparecen los eventos de insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, con claro incremento de mortalidad en los sujetos que mantienen consumo de alcohol a dosis elevadas<sup>6</sup>. Las sobreingestas de alcohol agudas (*binge drinking*) son especialmente perjudiciales en el curso evolutivo de la MCA, ya que pueden desencadenar eventos agudos tanto de insuficiencia cardíaca como de arritmias (*holiday heart syndrome*)<sup>3</sup>. También se observó que las mujeres son más sensibles a contraer MCA que los varones<sup>7</sup> y que algunos polimorfismos genéticos como el genotipo DD del gen de la enzima de conversión de la angiotensina incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad<sup>3,6</sup>.

Respecto a la patogenia de la MCA, actualmente se considera que es un efecto tóxico directo del alcohol, a través de mecanismos multifactoriales y sinérgicos. Entre ellos está la alteración de la transducción de señales [Ca<sup>2+</sup>] dependientes que afectan a la contractilidad miocárdica, el efecto antioxidante y proinflamatorio del alcohol y del acetaldehído, la alteración de la síntesis de proteínas estructurales y contráctiles y la inducción de apoptosis, con las consiguientes pérdida de miocardiocitos y sustitución por fibrosis subendocárdica e intersticial<sup>1,4</sup> (figura 1). Además, el alcohol también inhibe los mecanismos de reparación y replicación de miocardiocitos, lo que empeora el remodelado miocárdico<sup>3</sup>. Recientemente se ha propuesto el papel que algunas cardiomiocinas (FGF-21, METRN1, IGF-1, miostatina) pueden tener en la modulación tanto del daño miocárdico inducido por etanol como en los mecanismos de reparación<sup>8</sup>.

Por lo referido anteriormente, es lógico deducir que todo paciente con MCA debería dejar completamente el consumo de alcohol<sup>2-4</sup>. Pero, en general, estos pacientes con MCA tienen una alta DTA (> 20 kg de etanol/kg de peso corporal) y tiene una

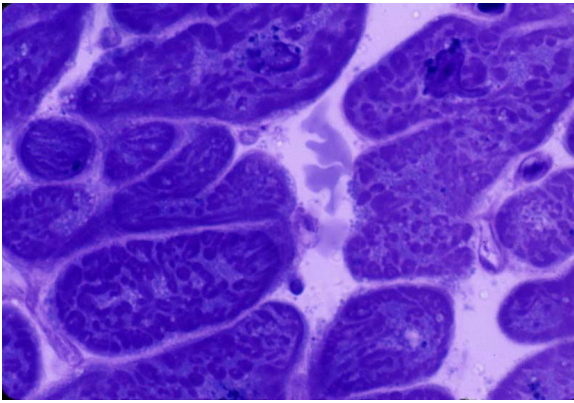
VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.021>

\* Autor para correspondencia: Unidad de Alcoholología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: [jfernand@clinic.cat](mailto:jfernand@clinic.cat)Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.023>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**Figura 1.** Biopsia miocárdica del ventrículo izquierdo. Paciente con miocardiopatía alcohólica crónica. Se observa marcada hipertrofia celular y nuclear, desestructuración del patrón sarcomérico de los miocardiocitos y presencia de fibrosis intersticial. Microscopía electrónica, corte semifino,  $\times 600$  aumentos, tinción con azul de toluidina.

situación de dependencia alcohólica. A pesar de realizar programas de deshabituación específicos, no todos ellos alcanzan una abstinencia alcohólica persistente. Aproximadamente una tercera parte de ellos siguen bebiendo dosis altas de alcohol a pesar de los consejos de abstinencia y sufren una elevada mortalidad evolutiva, superior al 10% anual. Otro subgrupo (30-40%) solo es capaz de reducir su consumo previo de alcohol hasta dosis moderadas ( $< 60$  g/día). Por otra parte, se ha objetivado mejoría rápida y significativa en la FEVI de pacientes con MCA que consiguen una situación de abstinencia alcohólica total y la mantienen<sup>9</sup>. Finalmente, se ha observado que pacientes con grave disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI  $< 15\%$ ) no consiguen que su enfermedad mejorase evolutivamente pese a estar abstinentes<sup>6,10</sup>. Ello se debe a que, en esta fase evolutiva de la enfermedad, se producen abundante miocitolisis y fibrosis miocárdicas sin posibilidad de reversión funcional ni estructural<sup>3,4</sup>.

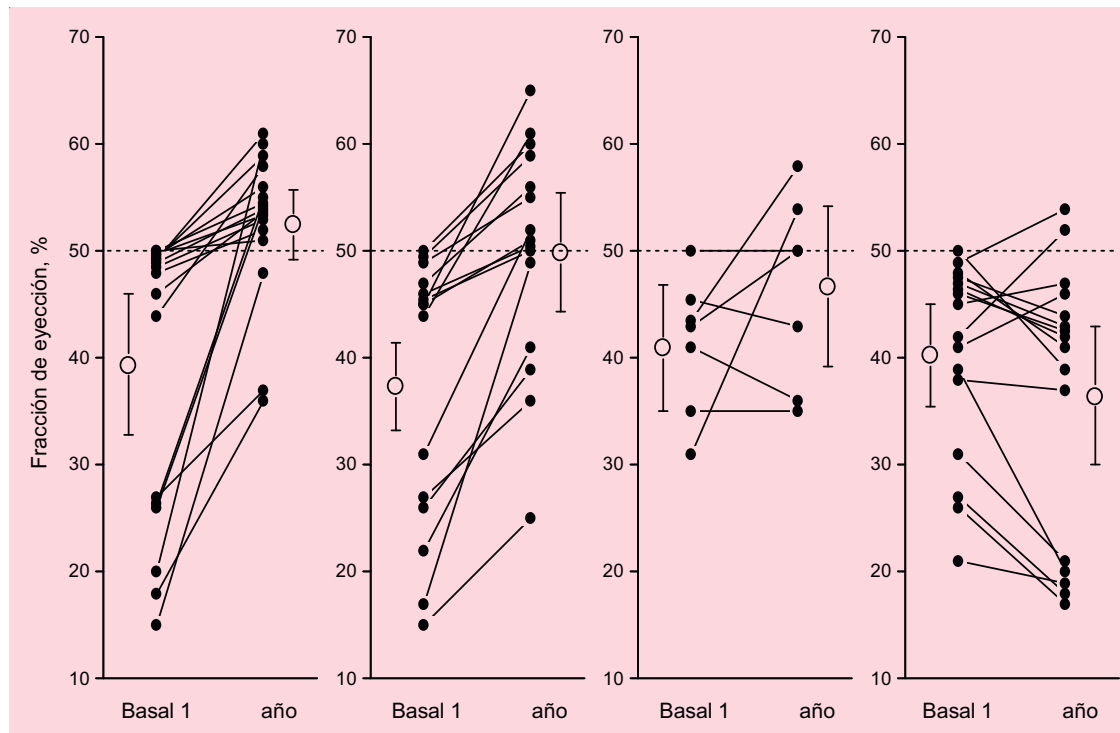
Ante esta situación, se planteó la posibilidad de recomendar a los pacientes con MCA incapaces de dejar completamente su consumo de alcohol que realizaran un consumo controlado a dosis bajas de alcohol. Así, en un estudio previo de nuestro grupo en el que se valoraba la evolución a 4 años de la FEVI en un grupo de pacientes con MCA según su grado de consumo mantenido, Nicolás et al.<sup>10</sup> objetivaron que los pacientes con MCA cuya FEVI mejoraba más eran los que conseguían una abstinencia absoluta. Incluso se normalizaba la FEVI media un año después. Por otra parte, también objetivaron que la FEVI empeoraba evolutivamente si seguían consumiendo dosis de alcohol altas ( $> 80$  g/día). Sin embargo, los que tenían un control de consumo a baja dosis ( $< 60$  g/día), sin sobreingestas, mejoraban también significativamente y de manera similar que los abstemios (figura 2). Por ello, concluyeron que la abstinencia es la mejor recomendación para los pacientes con MCA, pero que el consumo controlado de alcohol ( $< 60$  g/día), evitando las sobreingestas agudas, es una estrategia adecuada que seguir con los pacientes con MCA que no conseguían la abstinencia absoluta. En otro estudio evolutivo a 59 meses, Guzzo-Merello et al. objetivaron resultados parecidos respecto a la supervivencia y la recuperación de la función ventricular, que fue similar entre los pacientes con MCA que habían reducido su consumo de alcohol y los abstemios<sup>11</sup>. En este estudio, la evolución de los pacientes con MCA fue mejor que la de los afectados de MCP dilatada idiopática. Fauchier et al. también objetivaron similar mejoría evolutiva de la FEVI a largo plazo en pacientes con MCA, tanto si seguían abstemios como con consumo controlado de alcohol<sup>12</sup>. Pero no todos los autores están de acuerdo con aconsejar consumo de

alcohol controlado a los pacientes afectados de MCA, ya que algunos, como Gavazzi et al., objetivan una mejor evolución de la FEVI solo en abstinentes absolutos<sup>13</sup>, lo que ha generado cierta controversia al respecto. Por otra parte, los pacientes con MCA que siguen con consumo controlado de alcohol tienen el riesgo de recaída en el consumo de alcohol a dosis elevadas.

En este sentido, consideramos que el artículo de Amor-Salamanca et al.<sup>14</sup>, publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*, que valora el impacto pronóstico y los factores predictores de la recuperación de la FEVI en pacientes con MCA, contribuye a clarificar esta situación. Los autores han seguido el curso evolutivo de 101 pacientes con MCA durante una media de 82 meses. De ellos, el 42% mostró una recuperación de la FEVI significativa (incremento absoluto  $> 10\%$  y FEVI final  $> 40\%$ ), y estos pacientes son los que mostraron mejor pronóstico evolutivo que aquellos cuya FEVI no se recuperó. Como factores predictores de la recuperación de la FEVI, definen la duración del QRS  $< 120$  ms, el tratamiento con bloqueadores beta y no necesitar diuréticos. Estos factores predictores parecen lógicos, ya que la duración del QRS  $< 120$  ms se ha relacionado con mejor FEVI y mayor supervivencia en MCP dilatada, y también con menos episodios de insuficiencia cardíaca con FEVI reducida<sup>15</sup>. El tratamiento con bloqueadores beta está claramente relacionado con la mejoría de la FEVI y el menor número de arritmias en MCP dilatada. El hecho de no precisar diuréticos se relaciona con una mejor funcionalidad basal de la FEVI, ya que los signos de congestión cardíaca aparecen solo en fases avanzadas de la MCA<sup>4</sup>. Curiosamente, en este estudio el consumo de alcohol no fue un elemento predictor de mejoría de la FEVI, aunque la FEVI no se recuperó en ninguno de los 6 pacientes que mantuvieron el consumo excesivo. Esto puede relacionarse con que no había en esta serie pacientes con consumo de grandes cantidades de alcohol ( $> 200$  g/día) como sucede en otros estudios<sup>2,10</sup> y que el consumo de alcohol no se cuantificó en gramos, sino en intervalos, lo que reduce su potencia en el análisis estadístico. En cuanto a los sujetos con MCA que mantuvieron el consumo moderado de alcohol, en este estudio de nuevo se confirma que el porcentaje de pacientes cuya FEVI se recuperó fue similar al de los abstemios (el 44 frente al 45% respectivamente). Por ello, los autores concluyen que hay relación entre la recuperación de la FEVI y el pronóstico evolutivo de la MCA y que la recuperación de la FEVI es similar entre bebedores moderados y abstemios.

Quisieramos destacar del estudio de Amor-Salamanca et al.<sup>14</sup> dos aspectos que consideramos cruciales respecto a la reversibilidad de la MCA. El primero es que la abstinencia es la mejor condición para conseguir la recuperación funcional en la MCA, pero que cuando no se puede conseguir, mantener un consumo controlado de alcohol también es útil. Sin embargo, no es bueno aconsejar el establecimiento de consumo moderado de alcohol a pacientes con dependencia alcohólica, ya que supone un riesgo no despreciable de recaída en el consumo de dosis altas. Por ello, consideramos que debe primar siempre el consejo médico de abstinencia sobre el de consumo controlado<sup>3,6</sup>. De aquí el paradigma ampliamente mencionado aplicable a esta situación: «consumir menos alcohol es lo mejor para el corazón»<sup>3</sup>. El segundo aspecto que comentar es que, dado que la disfunción del ventrículo izquierdo es el principal marcador funcional de la MCA, la recuperación de la FEVI es el mejor parámetro evolutivo que se puede monitorizar en los pacientes con MCA.

Que se pueda predecir el pronóstico evolutivo en la MCA es importante, no solo en el aspecto clínico, sino también para valorar posibles medidas de intervención que pudieran plantearse para estos pacientes, como puede ser la resincronización cardíaca con colocación de desfibrilador automático implantable o la inclusión en un programa de trasplante cardíaco. Según los resultados del estudio de Amor-Salamanca et al.<sup>14</sup>, el límite de recuperación de la



**Figura 2.** Reversibilidad de la miocardiopatía alcohólica según el grado de consumo evolutivo de los pacientes. Se observa que los pacientes con miocardiopatía alcohólica que permanecen abstinentes presentan una mejor recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que los de otros grupos. La FEVI de los pacientes que persisten en un elevado consumo de alcohol (> 80 g/día) empeora evolutivamente. Es destacable que los pacientes que no consiguen permanecer abstinentes, pero que disminuyen su consumo a dosis < 60 g/día (situación de consumo controlado) también presentan un grado de mejoría similar al de los abstinentes. Reproducido con permiso de Nicolás et al.<sup>10</sup>.

FEVI hasta el 40% puede ser un punto de corte para esta mejor previsión evolutiva, ya que la mortalidad de los pacientes con MCP y FEVI > 40% es muy baja. Por ello, el objetivo plausible para todo paciente con MCA sería conseguir que la FEVI se recupere hasta ser > 40%. En este sentido, se ha demostrado la utilidad del tratamiento con bloqueadores beta y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II en la mejoría de la función cardíaca<sup>11</sup>. También consideramos que, aunque el uso de diuréticos se haya identificado en este trabajo como factor predictivo negativo, identifica a pacientes con fases más evolucionadas de la MCA y, por ello, no se debe abandonar los diuréticos en la fase congestiva de esta enfermedad. Finalmente, aunque aún no hay evidencia suficiente para recomendarlas, en la MCA se han propuesto nuevas estrategias de recuperación funcional de estos pacientes, como el uso de cardiomiocinas o factores de crecimiento y regulación miocárdicos, y también las diferentes técnicas de regeneración celular miocárdica que habrá que tener en cuenta en el futuro para mejorar el pronóstico evolutivo de estos pacientes cuya FEVI no consigue, con las medidas habituales, recuperarse hasta al menos el 40%<sup>8</sup>.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Fernández-Solà es investigador principal del Proyecto 2015 33/31 La Marató y está integrado en el programa de SGR 2017/ Generalitat de Catalunya y en el CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III.

## BIBLIOGRAFÍA

- Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121:1638–1650.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320:409–415.
- Fernández-Solà J, Nicolás JM. Cardiovascular risk and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Rev Cardiol*. 2015;12:576–587.
- Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Ann NY Acad Sci*. 2002;957:7–15.
- Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, et al. Diastolic impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:1830–1835.
- Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. The effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*. 2004;30:689–707.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solà J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995;274:149–154.
- Fernández-Solà J, Planavila Porta A. New treatment strategies for alcohol-induced heart damage. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1651.
- Estruch R, Fernández-Solà J, Mont L, et al. Reversibility of alcoholic myocardial pathology with abstinence: presentation of 2 cases. *Med Clin (Barc)*. 1989;21:69–71.
- Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;136:192–200.
- Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78–86.
- Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2000;21:306–314.
- Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol*. 2000;85:1114–1118.
- Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López. et al. Impacto pronóstico y factores predictores de la recuperación de la fracción de eyección en pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:612–619.
- O'Neal WT, Mazur M, Bertoni AG, et al. Electrocardiographic predictors of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: The multi-study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006023>.