

Impacto pronóstico y factores predictores de la recuperación de la fracción de eyección en pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica

Prognostic Impact and Predictors of Ejection Fraction Recovery in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy

Almudena Amor-Salamanca^{a,◊}, Gonzalo Guzzo-Merello^{a,b,◊}, Esther González-López^{a,c}, Fernando Domínguez^{a,c}, Alejandra Restrepo-Córdoba^a, Marta Cobo-Marcos^{a,c}, Manuel Gómez-Bueno^{a,c}, Javier Segovia-Cubero^{a,c}, Luis Alonso-Pulpón^{a,c} y Pablo García-Pavía^{a,c,d,*}

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General de Villalba, Villalba, Madrid, España

^cCIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 2, 28222 Majadahonda, Madrid, España

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. Garcia-Pavia).

◊Ambos autores han contribuido por igual al artículo como primeros autores.

RESUMEN

Introducción y objetivos: La recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) está descrita en la miocardiopatía alcohólica (MCA) tras la abstinencia alcohólica. Sin embargo, se desconoce el impacto pronóstico de esta recuperación y los factores a los que se asocia. Nuestro objetivo es definir el papel pronóstico a largo plazo de la mejoría de la FEVI en la MCA e identificar sus predictores.

Métodos: Se evaluaron 101 pacientes con MCA con una mediana de seguimiento de 82 meses [rango intercuartílico 36–134].

Resultados: Al final del seguimiento, 42 pacientes (42%) mostraron una recuperación significativa de la FEVI, definida como un incremento absoluto $\geq 10\%$ y FEVI final $\geq 40\%$. Estos pacientes mostraron mejor pronóstico que aquellos sin recuperación de la FEVI (trasplante cardiaco o muerte cardiovascular 1 frente al 30%; $p < 0,001$). La duración del QRS < 120 ms (OR = 6,68; IC95%, 2,30-19,41), el tratamiento bloqueador beta (OR = 3,01; IC95%, 1,09-8,28), y no necesitar diuréticos (OR = 3,35; IC95%, 1,08-10,42) predijeron la recuperación de la FEVI en el análisis multivariado. Aunque el cese del consumo de alcohol no fue predictor, ninguno de los pacientes ($n = 6$) que mantuvo un consumo excesivo recuperaron la FEVI. El número de pacientes que recuperaron la FEVI entre los abstemios y aquellos que mantuvieron un consumo moderado fue similar (44 frente al 45%; $p = 0,9$).

Conclusiones: La recuperación de la FEVI se asocia con un excelente pronóstico en la MCA. El tratamiento betabloqueante, un QRS < 120 ms y no tomar diuréticos son predictores independientes de esta recuperación. La recuperación de la FEVI es similar entre bebedores moderados y abstemios.

Palabras clave: Alcohol. Miocardiopatía alcohólica. Miocardiopatía dilatada. Pronóstico. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Recovery of left ventricular ejection fraction (LVEF) has been described in alcoholic cardiomyopathy (ACM) after a period of alcohol withdrawal. Nevertheless, the prognostic impact of LVEF recovery in ACM and its determinants have not been studied. We sought to define the role of LVEF improvement in the long-term outcome of ACM and to identify predictors of LVEF recovery in these patients.

Methods: We evaluated 101 ACM patients during a median follow-up period of 82 months [interquartile range 36–134].

Results: At latest follow-up, 42 patients (42%) showed substantial LVEF recovery defined as an absolute increase in LVEF $\geq 10\%$ to a final value of $\geq 40\%$. Patients who recovered LVEF had better outcomes than patients who did not (heart transplant or cardiovascular death 1% vs 30%; $P < .001$). A QRS with < 120 ms (OR, 6.68; 95%CI, 2.30-19.41), beta-blocker therapy (OR, 3.01; 95%CI, 1.09-8.28), and the absence of diuretics (OR, 3.35; 95%CI, 1.08-10.42) predicted LVEF recovery in multivariate analysis. Although alcohol cessation did not predict LVEF recovery, none of the patients ($n = 6$) who persisted with heavy alcohol consumption recovered LVEF. The rate of patients who recovered LVEF did not differ between abstainers and moderate drinkers (44% vs 45%; $P = .9$).

Conclusions: The LVEF recovery is associated with an excellent prognosis in ACM. Beta-blocker treatment, QRS < 120 ms and absence of diuretics are independent predictors of LVEF recovery. LVEF recovery is similar in moderate drinkers and abstainers.

Keywords: Alcohol. Alcoholic cardiomyopathy. Dilated cardiomyopathy. Prognosis. Left ventricular ejection fraction.

Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

MCA: miocardiopatía alcohólica

MCD: miocardiopatía dilatada

Abbreviations

ACM: alcoholic cardiomyopathy

DCM: dilated cardiomyopathy

ICD: implantable cardioverter-defibrillators

LVEF: left ventricular ejection fraction

INTRODUCCIÓN

La ingesta excesiva de alcohol es una causa frecuente de miocardiopatía dilatada (MCD) y se ha implicado hasta en un 40% de los casos de MCD idiopática¹⁻⁵. De manera similar a otras formas de MCD, la miocardiopatía alcohólica (MCA) se caracteriza por un ventrículo izquierdo dilatado y una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)⁶. Su diagnóstico sigue siendo de exclusión en un paciente con MCD y una historia prolongada de abuso de alcohol (clásicamente > 80 g de alcohol al día durante más de 5 años)^{6,7}.

Los efectos depresores del alcohol en el organismo se conocen ampliamente desde hace siglos⁸. Sin embargo, los mecanismos de lesión miocárdica por los que actúa el alcohol son aún motivo de estudio⁹⁻¹¹. El evento inicial parece ser la pérdida de miocardiocitos, ya sea por apoptosis o por necrosis, sin embargo los hallazgos histológicos (fibrosis intersticial, infiltrados inflamatorios, aumento de los depósitos de ácidos grasos y desproporción relativa de las distintas proteínas sarcoméricas), no difieren de los de otros tipos de MCD.

A pesar de su importancia clínica y epidemiológica, solo un pequeño número de trabajos han investigado la historia natural y los factores pronósticos de la MCA^{1-5,11,12}. Aunque varias series de casos han documentado la recuperación de la FEVI después de un periodo de abstinencia alcohólica, el impacto pronóstico que tiene la recuperación de la función cardíaca en pacientes con MCA nunca se han analizado. Además, existen datos contradictorios en cuanto a si la abstinencia completa de alcohol es necesaria para mejorar la FEVI. Varias series publicadas hace casi 20 años identificaron la abstinencia alcohólica como el principal predictor de la recuperación de la FEVI en MCA¹⁻⁴, pero estos datos son controvertidos porque las series clásicas que relacionaron la recuperación de la FEVI con el abandono del alcohol incluyeron en el grupo de abstemios a pacientes que redujeron la ingesta de alcohol a niveles moderados^{1,2} y porque también se ha descrito que pacientes con MCA que reducen la ingesta de alcohol a niveles moderados (< 60 g/día) mejoran la FEVI en un grado similar al de los pacientes abstemios¹³. Además, un estudio reciente de nuestro grupo¹², en el que la mayoría de los pacientes se trataban con el tratamiento estándar contemporáneo para la insuficiencia cardíaca

mostró un pronóstico clínico similar en pacientes abstemios y aquellos que redujeron la ingesta de alcohol a niveles moderados. En este trabajo previo de nuestro grupo sobre el tema¹² se identificaron factores pronósticos asociados a muerte cardiovascular/trasplante cardiaco, además se describió que un tercio de los pacientes con MCA mostraban mejoría de la FEVI, pero no se estudió el impacto pronóstico que la recuperación de la FEVI tenía en el resultado a largo plazo de la MCA ni qué factores se asociaban con la recuperación de la FEVI.

Aparte de describirse la evolución de la FEVI tras el abandono del alcohol, ningún estudio ha evaluado hasta ahora si otros factores distintos de la abstinencia alcohólica se asocian con la recuperación de la FEVI. Poder predecir la recuperación de la FEVI en MCA tiene implicaciones clínicas importantes, especialmente a la hora de decidir la implantación de desfibriladores automáticos implantables (DAI) y la derivación adecuada de estos pacientes para trasplante¹⁴. El implante de DAI es un tema de particular interés en MCA ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de arritmias ventriculares¹⁵.

El objetivo del presente estudio es definir el papel que la mejoría de la FEVI tiene en el resultado a largo plazo de una serie contemporánea de pacientes con MCA, e identificar los factores que predicen la recuperación de la FEVI en esta enfermedad.

MÉTODOS

Se recogieron los datos de todos los pacientes consecutivos con MCA enviados para evaluación a las unidades de insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco del Hospital Universitario Puerta de Hierro en Madrid desde enero de 1993 a diciembre de 2015 (cohorte prospectiva de pacientes con análisis retrospectivo). El estudio se aprobó por el comité ético de nuestro hospital y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki. Se consideró que un paciente cumplía criterios de MCA si tenía MCD idiopática y reconocía un consumo excesivo y prolongado de alcohol. El consumo excesivo de alcohol se definió como la historia referida por el paciente de ingesta de alcohol > 80 g al día durante un periodo de al menos 5 años, como se ha recogido clásicamente en la mayoría de las

series de MCA publicadas^{1-4,6,7,12}. El abuso de alcohol debía estar presente hasta < 3 meses antes del diagnóstico de MCA.

Aunque no se realizó un programa específico de deshabitación alcohólica, se recomendó la abstinencia completa de alcohol a todos los pacientes con MCA. Las enzimas hepáticas se midieron durante el seguimiento (ALT/AST inicial y final: $83,8 \pm 217,7$ y $52,7 \pm 92,6/27,09 \pm 14,4$ y $27,69 \pm 16,8$ respectivamente). Durante el seguimiento, los pacientes se clasificaron como abstemios si se había abandonado completamente el consumo de alcohol, como bebedores moderados si se había reducido el consumo a < 80 g de alcohol por día y como bebedores persistentes si se continuaba con el abuso de alcohol (> 80 g/día). Aunque la mayoría de los pacientes del grupo de bebedores moderados redujeron el consumo de alcohol a < 20 g de alcohol por día, se decidió incluir a todos los individuos que redujeron el consumo a < 80 g de alcohol por día en el grupo de bebedores moderados en consonancia con estudios previos^{1-4,6,7,12}.

Se incluyó en la evaluación inicial en todos los pacientes al menos examen físico, análisis de sangre, electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma. Todos los ecocardiogramas se realizaron en el Hospital Universitario Puerta de Hierro siguiéndose las recomendaciones estándar¹⁶. Se realizaron exploraciones invasivas y pronósticas sucesivas a los pacientes según se necesitaron. No se realizaron evaluaciones ecocardiográficas sucesivas a intervalos de tiempo fijos, pero en la mayoría de los pacientes se realizó al menos un ecocardiograma al año. Se realizó a todos los pacientes angiografía coronaria/tomografía computarizada para descartar enfermedad coronaria excepto en un caso (varón de 30 años sin factores de riesgo coronario que completó una prueba de esfuerzo normal).

El estudio se iniciaba tras completar la evaluación inicial y finalizaba en el último seguimiento disponible o tras la muerte o el trasplante. Se siguió a todos los pacientes en nuestro centro de forma regular (al menos una vez al año), trasladándose al hospital de referencia en caso de recuperación completa de la FEVI estable (> 3 años). La información sobre el estado final de cada paciente en

diciembre de 2015 se obtuvo de su historial médico o mediante contacto telefónico con el paciente o su médico de referencia.

Se registró la evolución de la FEVI, la muerte y el trasplante cardiaco. La causa de la muerte se clasificó: debida a insuficiencia cardiaca, muerte súbita cardiaca o de causa no cardiaca. La recuperación significativa de la función cardiaca se definió como un aumento absoluto de la FEVI \geq 10% hasta un valor final de FEVI \geq 40% al final del seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y se comparan utilizando la χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Las variables con distribución normal se expresan como media y desviación estándar, mientras que las que presentan una distribución no normal se expresan como mediana y [rango intercuartílico]. Para el análisis estadístico se utilizó la t de Student, la prueba de U de Mann-Whitney, el análisis de varianza y el test de Tukey.

Para predecir la "recuperación significativa de la FEVI" a partir de las variables basales, se realizó inicialmente un análisis univariado de todos los parámetros obtenidos en el reclutamiento. Los criterios para introducir variables en el modelo predictivo multivariado fueron la relevancia clínica y la significación estadística en el análisis univariado. Así, la abstinencia alcohólica y las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado se introdujeron en un análisis de regresión logística multivariante para identificar predictores independientes de recuperación significativa de la FEVI.

La construcción del modelo se realizó mediante una selección retrógrada. Para la evaluación se utilizaron el área bajo la curva y la prueba de Hosmer-Lemeshow. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa STATA, versión 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 101 pacientes con MCA (100 varones; 50 ± 10 años, FEVI $26 \pm 9\%$, 68% clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV). Se evaluó a los pacientes por primera vez en nuestro centro durante una hospitalización o bien de modo ambulatorio. Las características clínicas basales, electrocardiográficas, ecocardiográficas y terapéuticas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En la evaluación inicial, todos los pacientes reconocieron un consumo de alcohol > 80 g al día durante más de 5 años. Durante el seguimiento, el 63% se declaró abstemio, un 31% continuó consumiendo alcohol, pero con una ingesta inferior a 80 g/día, y solo el 6% continuó con un consumo de alcohol superior a esta cifra.

Durante una mediana de seguimiento de 82 meses [36-134], 21 pacientes con MCA (21%) fallecieron: 8 debido a insuficiencia cardiaca progresiva, 7 por muerte súbita cardiaca, uno por infarto de miocardio y 5 por causas no cardiacas (figura 1A). El tiempo medio de seguimiento hasta el fallecimiento fue de 74,5 meses [3,2-137,4]. Un total de 15 pacientes con MCA (15%) recibió trasplante cardiaco (3 urgentes y 12 electivos): tiempo medio de seguimiento hasta el trasplante 30,6 meses [2,4-63,7]. Seis pacientes (6%) sufrieron una fibrilación ventricular documentada. Durante el seguimiento a 37 pacientes se les implantó un DAI y 20 recibieron terapia de resincronización cardiaca.

Los datos sobre la evolución de la FEVI estaban disponibles en todos los casos, aunque 6 pacientes murieron poco después de la evaluación inicial (< 3 meses). En el último seguimiento, 42 pacientes (42%) mostraron una recuperación cardiaca significativa definida como un aumento absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ hasta un valor final $\geq 40\%$ en el último seguimiento. El tiempo medio entre el cese del consumo alcohólico y la recuperación de la FEVI en los pacientes en los que esta se produce fue de 28 meses [9,6-30,9]. El 60% de los pacientes que recuperó la FEVI alcanzaron el criterio de recuperación significativa a los 2 años de la evaluación cardiaca inicial en nuestro centro (figura 1B).

Los pacientes con MCA que alcanzaron una recuperación significativa de la FEVI tuvieron mejor evolución clínica que aquellos que no alcanzaron esta recuperación, presentándose tasas de

mortalidad más bajas (3 frente al 18%; $p = 0,005$), muerte cardiovascular (1 frente al 15%; $p = 0,002$) y trasplante cardiaco (0 frente al 15%; $p < 0,0001$) (figura 2). Entre los pacientes con MCA y recuperación significativa de la FEVI, solo 3 tuvieron eventos adversos durante el seguimiento: un paciente falleció debido a un cáncer, otro murió tras un infarto de miocardio y un tercero sufrió un ictus.

Las características clínicas, ecocardiográficas, electrocardiográficas y terapéuticas de los pacientes con y sin recuperación significativa de la FEVI se comparan en la tabla 2.

Los factores asociados con la recuperación significativa de la FEVI fueron el uso de bloqueadores beta, un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo más pequeño, una anchura de QRS < 120 ms y la ausencia de bloqueo de rama izquierda o de tratamiento con diuréticos.

Los únicos predictores independientes de recuperación cardiaca significativa en el análisis de regresión multivariante fueron una duración del QRS < 120 ms (OR = 6,68; IC95%, 2,30-19,41), el uso de bloqueadores beta (OR = 3,01; IC95%, 1,09-8,28) y la ausencia de tratamiento con diuréticos (OR = 3,35; IC95%, 1,08-10,42), área bajo la curva = 0,78; IC95%, 0,69-0,87, prueba de bondad de ajuste, $p = 0,182$ (tabla 3).

Finalmente, ninguno de los pacientes que continuó con el consumo de alcohol > 80 g/día ($n = 6$) recuperó la FEVI. La tasa de recuperación significativa de la FEVI entre los bebedores persistentes y el grupo de pacientes con MCA que redujo el consumo de alcohol a niveles moderados o lo abandonaron por completo fue muy diferente (0 frente al 44%; $p = 0,033$). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la tasa de recuperación de la FEVI entre los pacientes con MCA que redujeron la ingesta de alcohol a < 80 g/día y los abstemios (45 frente al 44%; $p = 0,9$) (figura 3).

DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona la primera evidencia científica del importante impacto clínico que la mejoría de la FEVI tiene en los pacientes con MCA.

Poder predecir de manera adecuada la evolución de la MCA tiene importantes implicaciones clínicas, especialmente en cuanto al uso del DAI y la referencia de los pacientes con MCA a unidades de trasplante. Aunque varios trabajos descriptivos y series de casos habían descrito grandes recuperaciones de la FEVI entre los pacientes con MCA, ningún estudio había investigado previamente el impacto clínico que la mejoría de la FEVI tiene en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con MCA^{1-3,13,17}. La información relativa a la FEVI, disponible en estudios previos se restringía en su mayor parte a la descripción de su evolución según la ingesta de alcohol durante el seguimiento.

En nuestro estudio de 2015 sobre la historia natural de la MCA¹² se informaba que cerca de un tercio de los pacientes con MCA recuperaba la FEVI en la evolución, pero no se estudiaba el impacto pronóstico que la recuperación de la FEVI pudiera tener a largo plazo, ni qué factores se implicaban en esta recuperación. En el presente estudio mostramos que los pacientes que experimentan una recuperación cardíaca significativa (aumento absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ hasta un valor final $\geq 40\%$) tienen excelentes resultados clínicos durante un periodo de seguimiento prolongado. Los pacientes con MCA que experimentaron una mejoría significativa de la FEVI tuvieron resultados claramente mejores que aquellos que no lo hicieron. Por otra parte, en nuestro estudio, solo un paciente con MCA cuya FEVI mejoró significativamente sufrió una muerte de causa cardíaca, debida a un infarto de miocardio. Por lo tanto, se considera que la mejoría de la FEVI hasta este umbral se podría utilizar para predecir la evolución clínica de los pacientes con MCA y podría convertirse en un objetivo a alcanzar en la práctica clínica. Un estudio reciente de nuestro grupo¹⁵ que analizó la incidencia de arritmias ventriculares malignas en 94 pacientes con MCA de esta serie (pacientes del periodo 1993-2011) también apuntaba en esta dirección: no se produjo ninguna muerte súbita cardíaca/descarga de DAI en pacientes con MCA cuando su FEVI era $\geq 40\%$. La identificación de qué pacientes con MCA tienen una alta probabilidad de mejorar su FEVI por encima de este umbral facilitaría la decisión del implante de DAI.

Hasta la fecha, el único factor que se ha descrito asociado a la recuperación de la función sistólica descrito en MCA es la abstinencia alcohólica^{1-3,6,7}. Ninguna otra variable clínica se ha relacionado hasta la fecha con la mejoría de la FEVI. Por otra parte, el papel del tratamiento actual para la insuficiencia cardíaca en la evolución de la FEVI en MCA es completamente desconocido, ya que la mayoría de los estudios anteriores se llevaron a cabo hace muchos años, cuando aún no estaban disponibles la mayor parte de los medicamentos y dispositivos actualmente recomendados. En contraste con los estudios previos en el campo de la MCA¹⁻⁴, la mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento para la insuficiencia cardíaca de acuerdo con las recomendaciones actuales. En este sentido, más del 90% de nuestros pacientes recibieron inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II tras la evaluación inicial, mientras que el porcentaje de pacientes que tomaban bloqueadores beta tras la primera visita fue del 60% en toda la cohorte del estudio y superior al 80% en los pacientes evaluados después del año 2000 (el estudio CIBIS-II se publicó en 1999)¹⁸.

Varios estudios demostraron que el tratamiento médico óptimo tiene un impacto positivo en el remodelado del ventrículo izquierdo en MCD no seleccionadas y que la recuperación de la FEVI es un predictor independiente de buen pronóstico en estos pacientes^{19,20}.

En el presente estudio, una duración del QRS < 120ms, el tratamiento con bloqueadores beta y la ausencia de tratamiento diurético fueron predictores independientes de recuperación significativa de la función cardíaca. Estos son factores pronósticos bien conocidos, ya identificados en otros estudios/registros de MCD^{18,21,22}. Los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II sobre la función cardíaca se demostraron previamente en diversos estudios de MCD^{23,24}. En nuestro estudio el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II no resultó ser un predictor independiente de recuperación de la FEVI, probablemente porque casi todos los pacientes con MCA (93%) ya recibían estos medicamentos en la evaluación inicial. Sin embargo, los mejores resultados clínicos encontrados en nuestros pacientes¹²

comparados con los resultados indicados en los estudios de MCA realizados en la era pre-vasodilatadora¹⁻⁴ refuerzan el mensaje de que ambos fármacos (bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II) deben prescribirse a todos los pacientes con MCA y probablemente a todos los pacientes con MCD independientemente del agente causal. El hallazgo de que la terapia diurética se identificó como un factor pronóstico negativo en nuestra serie probablemente refleja la presencia de congestión y una enfermedad cardíaca más avanzada en la evaluación inicial. Curiosamente, otras variables asociadas con la retención de líquidos (clase funcional de la *New York Heart Association* clase III y IV y reflujo hepatoyugular), aunque no se estudiara si se asocian a recuperación de la FEVI, sí se han asociado con pronóstico clínico más adverso en los pacientes con MCA⁴. Si bien la presencia de fibrilación auricular se ha relacionado con peor pronóstico evolutivo, en el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de fibrilación auricular (31% de los que recuperaron FEVI frente a 42,4 de los que no recuperaron, $p = 0,24$).

La abstinencia completa de alcohol se ha considerado tradicionalmente como un elemento fundamental para mejorar la FEVI y obtener un mejor resultado en MCA^{1-7,17}. Sin embargo, la necesidad de una abstinencia absoluta para mejorar la función cardíaca y el pronóstico en MCA es una cuestión polémica^{13,25}. Fauchier et al.¹ indicaron en el año 2000 que en su estudio la FEVI mejoró de $27 \pm 11\%$ a $35,4 \pm 14,6\%$ en 28 pacientes con MCA que dejaron de beber alcohol, pero en el mismo estudio también informaron que la FEVI mejoró de $30,7 \pm 11,7\%$ a $45,2 \pm 15\%$ en 8 pacientes no abstemios.

En contraste con ese estudio, Gavazzi et al.², al analizar una cohorte de 79 pacientes con MCA y 259 pacientes con MCD, indicaron que solo los pacientes que suspendieron el abuso del alcohol mostraron mejoría de la FEVI. Curiosamente, en este estudio los pacientes con MCA que redujeron la ingesta de alcohol a niveles moderados se incluyeron en la misma categoría que los abstemios. El efecto de la ingesta controlada de alcohol sobre la FEVI en MCA se estudió posteriormente por Nicolás et al.¹³, quienes encontraron que tras un seguimiento de 4 años, la FEVI aumentó no solo en

pacientes con MCA que cesaron completamente el consumo de alcohol sino también en pacientes que redujeron el consumo de alcohol a < 60 g. En este estudio, la FEVI solo empeoró en los 8 pacientes con MCA y una ingesta persistente de alcohol > 80 g diarios. Lamentablemente, en ese estudio no se realizó un análisis multifactorial ni se examinaron otros factores predictores de mejora de la FEVI. Los resultados del presente estudio están en línea con los de Nicolás et al.¹³ y son contrarios a los de otros estudios. Se encontró que la abstinencia alcohólica no se asoció con la mejoría de la FEVI, tanto en el análisis univariado como multivariado, y la recuperación de la FEVI fue similar entre los abstemios y los bebedores moderados. Por el contrario, y de forma similar a los resultados de Nicolás et al.¹³, ninguno de los 6 pacientes con MCA que continuaron consumiendo > 80 g diarios presentó una mejoría significativa de la FEVI.

A pesar de estos resultados, se sigue considerando que el cese completo del consumo de alcohol se debe recomendar en la MCA, debido a que una ingesta moderada de alcohol puede ser difícil de mantenerse por estos pacientes, y el abuso grave de alcohol, que se asocia con una evolución negativa de la FEVI, podría reiniciarse. En este sentido, los llamados marcadores biológicos del alcoholismo son útiles en el seguimiento de estos pacientes. Los principales son el volumen corpuscular medio eritrocitario, las enzimas hepáticas GGT y AST y la transferrina deficiente en carbohidratos, cuyos valores se elevan en relación con el consumo crónico de alcohol.

Limitaciones

El diagnóstico de MCA y la clasificación de los pacientes en abstemios o subgrupos de bebedores persistentes se basó en la ingesta de alcohol reconocida, lo que puede conducir a subestimación de la misma.

La definición de MCA utilizada (> 80 g/día durante al menos 5 años) está ampliamente aceptada y se ha utilizado en varios estudios previos, pero probablemente conduce a una infrarrepresentación de mujeres con MCA. La definición aceptada de MCA no tiene en cuenta el sexo o el índice de masa corporal. Se ha publicado que las mujeres son más sensibles a los efectos del alcohol. Además, el

alcohol afecta al corazón a través de un efecto tóxico que depende de la cantidad de alcohol que llega al corazón. Dado que las mujeres suelen tener un índice de masa corporal más bajo, es plausible que puedan alcanzar concentraciones tóxicas con menor cantidad de alcohol.

Dada la amplitud temporal de la cohorte no se pudo realizar resonancia magnética como prueba estándar a todos los pacientes. Tampoco se realizó biopsia endomiocárdica para descartar miocarditis en la mayoría de casos, si bien el cuadro clínico de ninguno de los pacientes sugería esta enfermedad.

Finalmente, nuestra cohorte de estudio se obtuvo de un único centro de referencia y esto puede haber provocado un sesgo de referencia hacia pacientes más propensos a abandonar o reducir el consumo de alcohol.

CONCLUSIONES

La recuperación de la FEVI se asoció con un pronóstico excelente en pacientes con MCA. El tratamiento con bloqueadores beta, la duración del QRS < 120 ms y la ausencia de tratamiento diurético fueron variables clínicas asociadas con la recuperación de la FEVI, mientras que la abstinencia completa del alcohol no lo fue. La recuperación de la FEVI fue similar en los pacientes con MCA que redujeron el consumo de alcohol a niveles moderados y en los abstemios. Si se confirmara en otros estudios, una FEVI > 40% podría ser un objetivo clínico con implicaciones pronósticas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Ana Royuela su asistencia en el análisis estadístico.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Becas RD12/0042/0066 and PI15/01551), apoyado por el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 – Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) “Una forma de hacer Europa”.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La MCA es una causa frecuente de MCD.
- Se ha descrito la recuperación de la FEVI en pacientes con MCA tras un periodo de abstinencia.
- Se desconoce el impacto clínico de la recuperación de la FEVI así como qué factores predicen la recuperación en la MCA.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Una recuperación significativa de la FEVI se asocia con un pronóstico clínico excelente en pacientes con MCA.
- El tratamiento con bloqueador beta, un QRS < 120 ms y la ausencia de tratamiento diurético se asocian con la recuperación, mientras que la abstinencia alcohólica no está asociada.
- Alcanzar una FEVI > 40% podría ser un objetivo clínico con implicaciones pronósticas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol*. 2000;85:1114-1118.
3. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol*. 1997;79:1276-1278.
4. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1996;17:251-257.
5. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J*. 1998;135:833-837.
6. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121:1638-1650.
7. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6:771-781.
8. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy. The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41:484-493.
9. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320:409-415.
10. Kupari M, Koskinen P, Suokas A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol*. 1991;67:274-279.
11. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med*. 2017;43:1-5.
12. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78-86.

13. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002; 136:192-200.
14. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:371-381.
15. Guzzo-Merello G, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015;199:99-105.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
17. Ballester M, Martí V, Carrió I, et al. Spectrum of alcohol-induced myocardial damage detected by indium-111-labeled monoclonal antimyosin antibodies. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:160-167.
18. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
19. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1468-1476.
20. Blechman I, Arad M, Nussbaum T, Goldenberg I, Freimark D. Predictors and outcome of sustained improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2014;37:687-692.
21. Hofmann M, Bauer R, Handrock R, Weidinger G, Goedel-Meinen L. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail.* 2005;11:523-528.
22. Velavan P, Khan NK, Goode K, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol.* 2010;138:63-69.
23. Matsumura Y, Takata J, Ktaoka H, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J.* 2006;70:376-383.

24. Broch K, Murbræch K, Andreassen AK, Hopp E, Aakhus S, Gullestad L. Contemporary outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116:952-959.
25. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol.* 2013;164:267-276.

Tabla 1

Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas en la evaluación inicial de 101 pacientes con MCA

	MCA (n = 101)
<i>Edad media al diagnóstico (años)</i>	50,1 ± 9,8
<i>Sexo</i>	
Varones, n	100
Mujeres, n	1
<i>Clase funcional NYHA basal</i>	
I (%)	5
II (%)	26,7
III (%)	40,6
IV (%)	27,7
<i>Comorbilidades, (%)</i>	
Hipertensión (%)	37,6
Dislipemia (%)	32,7
Diabetes (%)	23,8
Tabaquismo (%)	53,5
EPOC (%)	31,7
<i>Presión arterial y frecuencia cardiaca</i>	
Presión arterial sistólica, mmHg	120 ± 20
Presión arterial diastólica, mmHg	78 ± 16
Frecuencia cardiaca, latidos/minuto	91 ± 24
<i>Parámetros sanguíneos</i>	
Hemoglobina (g/dl)	14,5 ± 1
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,3
ALT (U/L)	83,8 ± 217,7
AST (U/L)	52,7 ± 92,6
<i>ECG</i>	
Ritmo sinusal, (%)	62,4
Fibrilación auricular, (%)	37,6
QRS ≥ 120ms (%)	37,6
BRI (%)	32,7
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>	
FEVI (%)	26 ± 9
DD (mm)	67,9 ± 9,9
<i>Tratamiento tras 1ª visita</i>	
Digoxina (%)	44,6
Diuréticos de asa (%)	76,2
Espironolactona/eplerenona(%)	51,5
Bloqueadores beta (%)	60,4
IECA/ARA-II (%)	93,1
Amiodarona (%)	18,8
DAI (%)	36,6
Resincronizador (%)	19,8

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aminotransferasa; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; DD: diámetro diastólico; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; MCA: miocardiopatía alcohólica; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabla 2

Características ecocardiográficas, electrocardiográficas y terapéuticas en pacientes con miocardiopatía alcohólica con y sin recuperación de la fracción de eyección

	Recuperación significativa de FEVI (n=42)	Recuperación no significativa de FEVI (n=59)	p
<i>Edad media (años)</i>	49,7 ± 11	50,3 ± 9	0,88
<i>Sexo,</i>			0,40
Varones (%)	100	98,3	
Mujeres (%)	0	1,7	
<i>Clase funcional NYHA basal</i>			0,14
I (%)	9,5	1,7	
II (%)	26,2	27,1	
III (%)	31	47,5	
IV (%)	33,3	23,7	
<i>Comorbilidades</i>			
Hipertensión (%)	40,5	35,6	0,62
Dislipemia(%)	33,9	31	0,76
Diabetes (%)	16,7	28,8	0,16
Tabaquismo (%)	57,1	50,8	0,25
EPOC (%)	26,2	35,6	0,32
<i>Presión arterial y frecuencia cardiaca</i>			
Presión arterial sistólica, mmHg)	124 ± 20	117 ± 19	0,12
Presión arterial diastólica, mmHg	80 ± 17	76 ± 15	0,2
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	92 ± 29	91 ± 19	0,67
<i>Parámetros sanguíneos</i>			
Hemoglobina (g/dl)	14 ± 1,2	14 ± 1,6	0,73
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,28	1,3 ± 0,38	0,16
ALT (U/L)	64±86	102±291	0,15
AST (U/L)	45±51	60±120	0,44
<i>EKG</i>			
Fibrilación auricular, (%)	31	42,4	0,24
QRS (ms)	100,7 ± 27,7	121,4 ± 29,5	< 0,001
QRS ≥ 120 ms (%)	14,3	54,2	< 0,001
BRI (%)	16,7	44,1	0,004
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>			
DD (mm)	65 ± 8,6	69,9 ± 10,3	0,014
FEVI (%)	26,5 ± 9	25,2 ± 8,9	0,355
<i>Abstinencia alcohólica completa (%)</i>	33,3	39	0,56
<i>Consumo alcohol durante el seguimiento</i>			0,102
Abstinencia (%)	66,7	61	
Consumo moderado (%)	33,3	28,8	
Persistencia consumo severo (%)	0	10,2	
<i>Tratamiento</i>			
Digoxina (%)	33,3	52,5	0,056
Diuréticos de asa (%)	64,3	84,7	0,017
Espironolactona/eplerenona(%)	42,9	57,6	0,143
Betabloqueantes (%)	73,8	50,8	0,02
IECA/ARA-II (%)	95,2	91,5	0,47
Amiodarona (%)	19	18,6	0,96
Resincronizador (%)	16,7	22	0,505

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aminotransferasa; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; DD: diámetro diastólico; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; MCA: miocardiopatía alcohólica; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabla 3

Análisis de regresión multivariable que muestra los predictores independientes de recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en miocardiopatía alcohólica

	OR	IC95%	p	ABC	IC95%	p
QRS < 120 ms	6,67	2,29–19,4	< 0,001			
Tratamiento bloqueador beta	3,01	1,09–8,28	0,032	0,78	0,69–0,87	0,001
Ausencia de diuréticos de asa	3,35	1,08–10,41	0,036			

ABC: área bajo la curva; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE: diámetro diastólico (p = 0,022; incrementos de diámetro de 5 en 5 mm) bloqueo de rama izquierda (p = 0,004), duración del QRS < 120 ms (p = 0,0001), abstinencia alcohólica (p = 0,56), tratamiento betabloqueante (p = 0,02), y ausencia de tratamiento con diuréticos de asa (p = 0,017)

LEYENDA DE FIGURAS

Figura 1. A: supervivencia libre de muerte o trasplante en 101 pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica. B: tiempo desde la evaluación cardiaca inicial hasta la recuperación significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los pacientes con miocardiopatía alcohólica y recuperación significativa de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (n = 42). ECI: evaluación cardiaca inicial.

Figura 2. Pronóstico en función de la recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Comparación de eventos entre pacientes con miocardiopatía alcohólica que experimentaron una recuperación significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el grupo que no mejoró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Figura 3. Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo según la ingesta de alcohol durante el seguimiento.