


FORMULARIO DE DUDAS PARA LOS AUTORES

	Revista: RECESP Referencia N°: 3630	Por favor, envíe un correo electrónico con su respuesta a: E-mail: proofcorrections.eses@elsevier.thomsondigital.com
---	--	--

Estimado/a autor/a,

Le rogamos que revise detenidamente la prueba que le enviamos y marque en el lugar apropiado de la prueba (usando, por ejemplo, la herramienta de anotación en pantalla en el documento PDF), o bien envíenos un texto aparte detallando los cambios necesarios. Por tal de publicar su artículo con la mayor celeridad posible, agradeceremos que nos envíe sus correcciones en 48 horas.

En caso de que las correcciones afecten a las ilustraciones, por favor, consulte las instrucciones en: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

En el caso que durante la preparación de su manuscrito hubiera surgido alguna duda o comentario, podrá encontrarlos en el listado que aparece a continuación y señalados en el margen de la prueba. Haga clic en el enlace de 'Q' para ser remitido a su localización en la prueba.

Situación en el artículo	Dudas / comentarios Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización Por favor, introduzca su respuesta o corrección en la línea correspondiente de la prueba
Q1 Q2	Por favor, confirme que nombre (givenname) y apellido/s (surname) están identificados correctamente. Los colores distintos indican si se ha etiquetado como nombre o apellido. Tenga en cuenta que la adecuada identificación es fundamental para la correcta indexación del artículo. Por favor, confirme que en el caso de que los autores tengan conflictos de intereses relacionados con este artículo, estos se recogen íntegramente en un nuevo epígrafe con el título de Conflicto de intereses. <div data-bbox="378 1325 1138 1442" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 20px;">Por favor, marque esta casilla o especifique su aprobación si no tiene correcciones que realizar en el archivo PDF <input type="checkbox"/></div>

Problemas con los archivos electrónicos

En ocasiones los archivos originales de texto o de imágenes no se pueden abrir o procesar correctamente. En caso de que los archivos de su artículo hayan presentado estos problemas, hemos procedido de la siguiente manera:

Escaneado del texto (total o parcial) Tecleado del texto (total o parcial) Escaneado de las ilustraciones

Muchas gracias por su colaboración.

1 Editorial

3 Reversibilidad de la miocardiopatía dilatada alcohólica

4 Reversibility of Alcohol Dilated Cardiomyopathy

5  Joaquim Fernández Solà* 

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

10 La miocardiopatía alcohólica (MCA) es una enfermedad de
18 origen tóxico que causa una progresiva alteración de la función y la
19 estructura cardíacas, semejante a la miocardiopatía (MCP) dilatada
20 idiopática, y se produce en consumidores de grandes dosis de
21 alcohol (> 100 g/día los varones, > 80 g/día las mujeres) durante
22 largo tiempo (al menos 5 años, habitualmente unos 15), en
23 ausencia de otras enfermedades cardíacas significativas¹⁻³. En
24 países occidentales, la MCA supone aproximadamente un tercio de
25 todas las causas de MCP dilatada adquirida. Es una enfermedad que
26 puede afectar hasta un tercio los consumidores de grandes dosis de
27 alcohol². Como el consumo poblacional de alcohol no ha
28 disminuido en los últimos años en España, tampoco lo ha hecho
29 la incidencia de MCA y sigue siendo un factor de riesgo relevante
30 tanto de MCA como de enfermedad cardiovascular³. Además, el
31 alcohol se suma en su efecto nocivo al de otros factores de riesgo
32 cardiovascular, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o
33 la hipercolesterolemia. También se ha visto que, debido al efecto
34 tóxico sistémico del alcohol y sus metabolitos, otras enfermedades
35 orgánicas relacionadas con el consumo de alcohol, como la cirrosis
36 hepática, la demencia alcohólica o la desnutrición proteico-
37 calórica, incrementan el riesgo de sufrir MCA³.

38 La potencial reversibilidad de la MCA desde hace muchos años
39 es objeto de interés médico. Ya en Grecia, en el siglo IV a.C.,
40 Hipócrates observó que los pacientes con «hidropresía», el
41 equivalente clínico a la insuficiencia cardíaca congestiva,
42 mejoraban si dejaban de beber alcohol, recomendación que ha
43 persistido hasta hoy. Sin embargo, hay que remontarse al siglo XIX
44 para tener descripciones clínicas evidentes de esta potencial
45 reversibilidad de la MCA con la abstinencia alcohólica en
46 bebedores de cerveza alemanes. De hecho, durante mucho
47 tiempo se llegó incluso a dudar de que fuera el consumo de
48 alcohol por sí mismo el causante de la MCP dilatada. Así, se
49 propuso que contaminantes de la cerveza como el cobalto o el
50 arsénico, utilizados como antiespumantes, fueran la causa de esta
51 enfermedad, y no el etanol en sí mismo. También se propuso que
52 la MCA pudiera estar causada por la desnutrición proteico-
53 calórica o el déficit de tiamina (*Beriberi occidental*) o el déficit de
54 selenio, magnesio o fósforo que con frecuencia acompañan al
55 consumo crónico de alcohol⁴.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.021>* Unidad de Alcohología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Villarroel
170, 08036 Barcelona, España.Correo electrónico: jfernand@clinic.catFull English text available from: www.revespcardiol.org/en

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 depen-
diente de la dosis en relación con el consumo de alcohol acumulado
durante la vida de cada individuo². 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 izquierdo⁵. 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 elevadas⁶. 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*)³. También se observó que las mujeres son más sensibles
a contraer MCA que los varones⁷ 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^{3,6}.

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 [Ca²⁺] 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^{1,4} (figura 1). Además, el
alcohol también inhibe los mecanismos de reparación y replicación
de miocardiocitos, lo que empeora el remodelado miocárdico³.
Recientemente se ha propuesto el papel que algunas cardiomi-
ocinas (FGF-21, METRNL, IGF-1, miostatina) pueden tener en la
modulación tanto del daño miocárdico inducido por etanol como
en los mecanismos de reparación⁸.

Por lo referido anteriormente, es lógico deducir que todo
paciente con MCA debería dejar completamente el consumo de
alcohol²⁻⁴. Pero, en general, estos pacientes con MCA tienen una
alta DTA (> 20 kg de etanol/kg de peso corporal) y tiene una
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

<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.

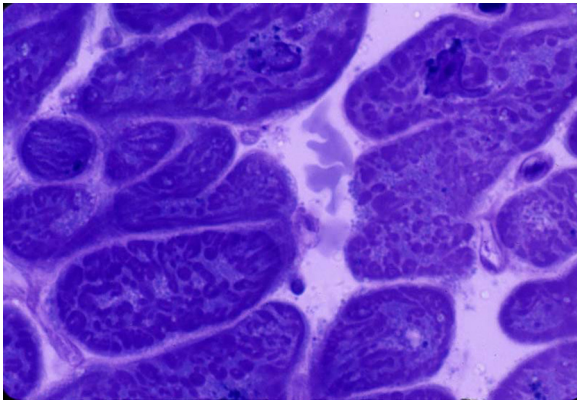


Figura 1. Biopsia miocárdica del ventrículo izquierdo. Paciente con miocardiopatía alcohólica crónica. Se observa marcada hipertrofia celular y nuclear, desestructuración del patrón sarcomérico de los miocardiocitos y presencia de fibrosis intersticial. Microscopia electrónica, corte semifino, $\times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

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 mantienen⁹. Finalmente, se ha observado que pacientes con grave disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI $< 15\%$) no consiguen que su enfermedad mejore evolutivamente pese a estar abstinentes^{6,10}. Ello se debe a que, en la fase evolutiva de la enfermedad, se producen abundantes necrosis y fibrosis miocárdicas sin posibilidad de reversión funcional ni estructural^{3,4}.

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.¹⁰ 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 abstemios¹¹. En este estudio, la evolución de los pacientes con MCA fue mejor que la de los afectos 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 alcohol¹². Pero no todos los autores están de acuerdo con aconsejar consumo de alcohol controlado los pacientes afectos de MCA, ya que algunos, como Gavarrí et al. objetivan una mejor evolución de la FEVI solo en abstinentes absolutos¹³, 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.¹⁴, 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 cardiaca con FEVI reducida¹⁵. 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 cardiaca aparecen solo en fases avanzadas de la MCA⁴. 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^{2,10} 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.¹⁴ 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^{3,6}. De aquí el paradigma ampliamente mencionado aplicable a esta situación: «consumir menos alcohol es lo mejor para el corazón»³. 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 cardiaca con colocación de desfibrilador automático implantable o la inclusión en un programa de trasplante cardiaco. Según los resultados del estudio de Amor-Salamanca et al.¹⁴, el límite de recuperación de la FEVI hasta el 40% puede ser un punto de corte para esta mejor

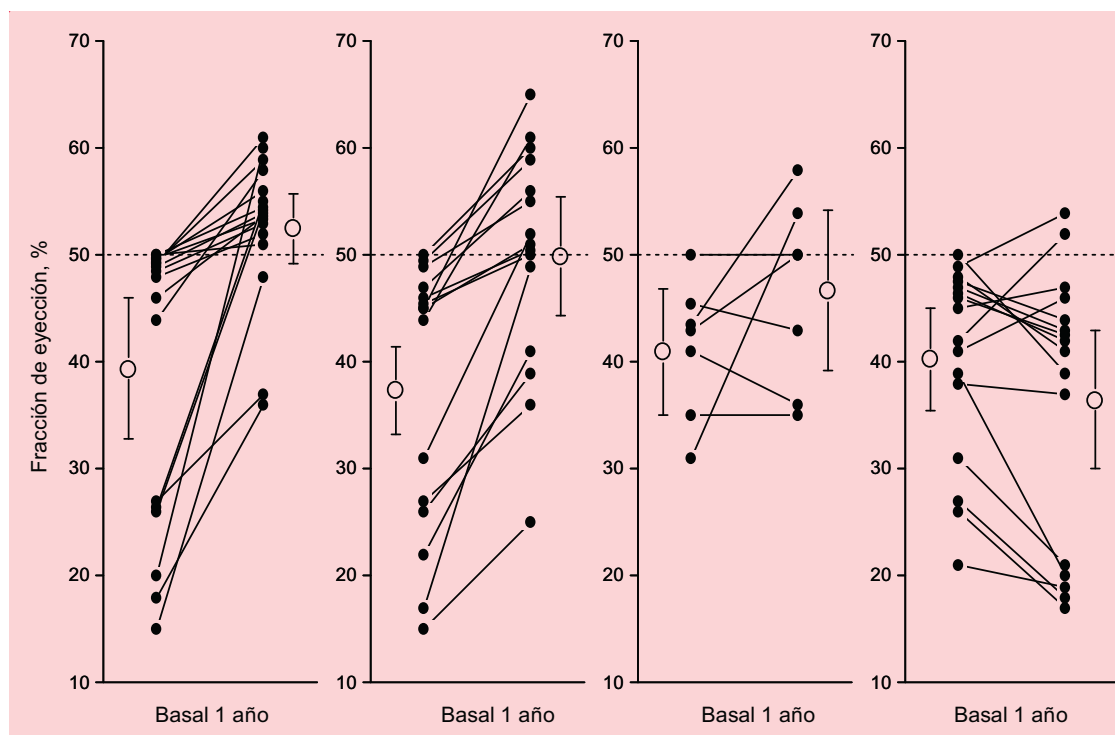


Figura 2. Reversibilidad de la miocardiopatía alcohólica según el grado de consumo evolutivo de los pacientes. Se observa que los pacientes con miocardiopatía alcohólica que permanecen abstinentes presentan una mejor recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que los de otros 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 Nicolas et al.¹⁰.

212 previsión evolutiva, ya que la mortalidad de los pacientes con MCP
213 y FEVI > 40% es muy baja. Por ello, el objetivo plausible para todo
214 paciente con MCA sería conseguir que la FEVI se recupere hasta ser
215 > 40%. En este sentido, se ha demostrado la utilidad del
216 tratamiento con bloqueadores beta y los inhibidores de la enzima
217 de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la
218 angiotensina II en la mejoría de la función cardíaca¹¹. También
219 consideramos que, aunque el uso de diuréticos se haya identificado
220 en este trabajo como factor predictivo negativo, identifica a
221 pacientes con fases más evolucionadas de la MCA y, por ello, no se
222 debe abandonar los diuréticos en la fase congestiva de esta
223 enfermedad. Finalmente, aunque aún no hay evidencia suficiente
224 para recomendarlas, en la MCA se han propuesto nuevas
225 estrategias de recuperación funcional de estos pacientes, como
226 el uso de cardiomiocinas o factores de crecimiento y regulación
227 miocárdicos, y también las diferentes técnicas de regeneración
228 celular miocárdica que habrá que tener en cuenta en el futuro para
229 mejorar el pronóstico evolutivo de estos pacientes cuya FEVI no
230 consigue, con las medidas habituales, recuperarse hasta al menos
231 el 40%⁸.

232 CONFLICTO DE INTERESES

233 J. Fernández-Solà es investigador principal del Proyecto 2015
234 33/31 La Marató y está integrado en el programa de SGR 2017/
235 Generalitat de Catalunya y en el CIBEROBN, Instituto de Salud
236 Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

- 239 1. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and
240 pathophysiology. *Chest*. 2002;121:1638-1650.
- 241 2. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, et al. The effects of alcoholism on
242 skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320:409-415.
- 243 3. Fernández-Solà J. Cardiovascular risk and benefits of moderate and heavy alcohol
244 consumption. *Nature Rev Cardiol*. 2015;12:576-587.
- 245 4. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Ann NY Acad
246 Sci*. 2002;957:7-15.
- 247 5. Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, et al. Diastolic impairment in alcoholics.
248 *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:1830-1835.
- 249 6. Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J, et al. The effects of alcohol on skeletal and cardiac
250 muscle. *Muscle Nerve*. 2004;30:689-707.
- 251 7. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solà J, et al. The greater risk of alcoholic
252 cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*.
253 1995;274:149-154.
- 254 8. Fernández-Solà J, Planavila Porta A. New treatment strategies for alcohol-induced
255 heart damage. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1651.
- 256 9. Estruch R, Fernández-Solà J, Mont L, et al. Reversibility of alcoholic myocardial
257 pathology with abstinence: presentation of 2 cases. *Med Clin (Barc)*. 1989;21:69-71.
- 258 10. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in
259 alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;136:192-200.
- 260 11. Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, et al. Natural history and prognostic
261 factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78-86.
- 262 12. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic
263 and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2000;21:306-314.
- 264 13. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomy-
265 opathy in men. *Am J Cardiol*. 2000;85:1114-1118.
- 266 14. Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López, et al. Impacto pronóstico y
267 factores predictores de la recuperación de la fracción de eyección en pacientes
268 con miocardiopatía dilatada alcohólica. *Rev Esp Cardiol*. 2017. REFERENCIA CRU-
269 ZADA REC-D-17-00738R3..
- 270 15. O'Neal WT, Mazur M, Bertoni AG, et al. Electrocardiographic predictors of heart
271 failure with reduced versus preserved ejection fraction; The multi-study of ath-
272 erosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006023>.

