

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**HISTORIA NATURAL DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA
ALCOHÓLICA**

GONZALO A. GUZZO MERELLO

Universidad Autónoma de Madrid

Madrid, mayo 2013

Memoria de investigación presentada por

D. Gonzalo A. Guzzo Merello

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Pablo García Pavía

Médico Adjunto. Servicio de Cardiología,
Hospital Universitario Puerta de Hierro

y por

Dr. Luis A. Alonso-Pulpón Rivera

Profesor Titular, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Jefe de Servicio de Cardiología,
Hospital Universitario Puerta de Hierro

La presente tesis ha sido realizada en la Sección de Insuficiencia Cardíaca y
Trasplante del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro
(Madrid, España)



AGRACEDIMIENTOS

Los últimos momentos que dediqué a esta tesis doctoral traté que fueran únicos, pausados y disfrutados con todos los sentidos. Como era de esperar, y en sintonía con la temática del trabajo, me provocaron un singular estado, que fue seguramente el resultado de un sinfín de emociones y recuerdos. Casi todos ellos, relacionados con las personas que me han acompañado tanto en mi vida personal como profesional.

Durante meses, el deseo de agradecerse lo ha sido la principal motivación que he tenido para terminar este trabajo.

Por significar la culminación de mi vida académica, considero este un momento ideal para recordar a todos aquellos profesores y maestros que han contribuido a mi formación como médico.

Tal y como decía el Dr. Miguel Sánchez, adjunto del departamento de Historia de la medicina de la UCM, “el único examen de acceso a la carrera de medicina debería ser padecer una enfermedad”. Por ello, gracias a todos los pacientes que he atendido a lo largo de estos años pues ellos han sido algunos de mis más importantes y mejores profesores.

Junto con ellos habría que añadir a la larga lista de excelentes profesionales y compañeros con los que he compartido mi vida asistencial en los cuatro hospitales en los que he disfrutado de la práctica clínica: Hospital 12 de octubre, Hospital de la Princesa, Hospital de Getafe y Hospital Puerta de Hierro.

En directa relación con esta tesis doctoral merece especial agradecimiento el Dr. Pablo García-Pavía, director de la misma, y compañero. Para mi es una satisfacción que esta haya sido la primera tesis que ha dirigido. Auguro que encabezará una larga lista de proyectos exitosos que hará sacar adelante a otros cardiólogos.

Directamente implicados en este proyecto se encuentran también el extraordinario equipo de enfermeras y cardiólogos de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Puerta de Hierro. Es un honor para mí que profesionales de la talla del Dr. Segovia y del Dr. Gómez Bueno hayan sido los responsables de la atención de los pacientes de este estudio. Junto con ellos, el Dr. Luís Alonso Pulpón, profesor, jefe de servicio, y pionero del trasplante cardíaco en España, además ha sido co-director de esta tesis doctoral.

La Dra. Isabel Millán, ha sido eje central de esta tesis y gran artífice del análisis estadístico de este trabajo. Además de una excelente profesional, su paciencia es motivo de culto.

Fuera de ámbito puramente profesional, en primer lugar quiero nombrar a mi abuelo, el Dr. D. Javier Merello Laviña, el cual ha sido un ejemplo a seguir tanto en su vida profesional como personal. Me inculcó los valores de la honestidad, la rectitud, la austeridad y el trabajo. De forma preferente también, recuerdo a mi padre, el Dr. Raúl Guzzo Conte-Grand. Sin duda, la causa de que yo sea cardiólogo y de que el centro de mi vida profesional sea el paciente.

Sin embargo, esta tesis es especialmente de dos mujeres: mi madre, Cecilia Merello Lafuente, y mi pareja y compañera la Dra. María Pilar Melendo Matías. Ambas han sido mis dos principales apoyos en este proyecto y en casi todos los demás.

Gracias a todos por formar parte de este trabajo y de mi vida.

Este trabajo ha podido ser realizado gracias a financiación procedente de los siguientes proyectos de investigación:

- Red de Investigación Cooperativa en Insuficiencia Cardíaca. REDINSCOR. Ministerio de Sanidad y Consumo (RD06/0003/0013). IP Jefe de grupo: Dr Alonso-Pulpón.
- FIS PI11-0699. Instituto de Salud Carlos III. IP: Dr García Pavía

Publicaciones y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo:

Artículos originales:

Natural History and Prognostic Factors in Alcoholic Cardiomyopathy. Guzzo-Merello G, Segovia J, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, Millan I, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. (en evaluación)

Alcoholic cardiomyopathy.Review. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego M, Gomez-Bueno M, Segovia J, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. World Journal of Cardiology. (en prensa)

Genetics in Dilated Cardiomyopathy. Garcia-Pavia P, Cobo-Marcos M, Guzzo-Merello G, Gomez-Bueno M, Bornstein B, Lara-Pezzi E, Segovia J, Alonso-Pulpon L. Biomark Med. 2013; 7:517-33

Comunicaciones a Congresos:

“Historia natural de la Miocardiopatía dilatada alcohólica”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2012. Octubre 2012. Sevilla.

“Factores pronósticos en la Miocardiopatía dilatada alcohólica”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2012. Octubre 2012. Sevilla.

“Modelo predictivo de evolución clínica en la miocardiopatía dilatada alcohólica”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2013. Octubre 2013.Valencia

“Evolución de la miocardiopatía dilatada alcohólica en función del nivel de ingesta de etanol”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2013. Octubre 2013.Valencia

“Incidencia de arritmias letales y sus factores predictores en la miocardiopatía dilatada alcohólica”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2013. Octubre 2013.Valencia

“Importancia de la recuperación de la fracción de eyección y sus predictores en la miocardiopatía dilatada alcohólica”. Congreso Nacional de Cardiología, SEC 2013. Octubre 2013.Valencia

INDICE

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Introducción general del tema: Miocardiopatía dilatada y alcohol.	23
CAPITULO 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA I: 29INTRODUCCIÓN A LA	
MIOCARDIOPATÍA DILATADA. ALCOHOL: SÍNTESIS, METABOLISMO,	
EPIDEMIOLOGÍA Y EFECTO GLOBAL SOBRE LA SALUD.....	29
2.1. Miocardiopatía dilatada. Concepto, prevalencia, fisiopatología y clasificación ..	31
2.2. Alcohol y etanol. Desde su síntesis hasta su metabolismo.	37
2.2.1. Alcoholes. Concepto, formulación, clasificación y propiedades.....	37
2.2.2. Alcohol etílico o etanol. Definición y propiedades.....	39
2.2.3. Producción de alcohol. Fermentación y destilación.....	40
2.2.4. Cálculo de la cantidad de alcohol de una bebida	48
2.2.5. Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano	48
2.3. Epidemiología e historia del consumo de bebidas alcohólicas.....	64
2.3.1. Epidemiología del consumo mundial de bebidas alcohólicas.	64
2.3.2. Fundamentos de la popularidad del consumo alcohólico.	69
2.4. Alcohol y salud.	82
2.4.1 Alcohol y epidemiología de su impacto en la salud	82
2.4.2. Impacto del alcohol en la salud. Resultados de metanálisis.....	85
2.4.3. Impacto del alcohol en la salud. Efecto del consumo de alcohol sobre las distintas causas de mortalidad y beneficio sobre mortalidad cardiovascular.....	88
CAPITULO 3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA II: MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y	
ALCOHOL.....	93
3.1. Alcohol y Miocardiopatía dilatada. Fundamentos.....	95
3.2. Mecanismos del daño miocárdico por alcohol	109
3.2.1 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Alteraciones histológicas. .	110
3.2.2 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Molécula de etanol y el rol del acetaldehído.	113
3.2.3 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Mecanismo general y fisiopatología	118
3.3. Efectos del alcohol sobre la función ventricular del ventrículo izquierdo.....	139
3.3.1. Estudios de función y estructura ventricular izquierda en alcohólicos crónicos asintomáticos.....	140
3.3.2. Estudios de pacientes alcohólicos con Miocardiopatía dilatada.	149
3.4. Historia natural de la miocardiopatía alcohólica. Comparación con cohortes de pacientes diagnosticados de Miocardiopatía dilatada idiopática	156

3.5. Causas de fallecimiento en los pacientes con miocardiopatía alcohólica. Importancia del mecanismo arritmogénico y de la muerte súbita.....	170
3.6. Efectos de la abstinencia alcohólica.	175
3.7 Evolución de la fracción de eyección en la Miocardiopatía dilatada alcohólica. Factores predictores de mejora y valor clínico de la misma.....	187
CAPITULO 4. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA III: ALCOHOL Y SALUD CARDIOVASCULAR.....	197
4.1. Efectos favorables del consumo moderado de alcohol.....	199
4.1.1 Efectos favorables del consumo moderado de alcohol, estratificando por historia de cardiopatía isquémica.....	200
4.1.2. Efectos favorables del consumo moderado de alcohol. Estudios con disfunción ventricular preexistente.	207
4.2. Mecanismos cardioprotectores de las bebidas alcohólicas. Efectos sobre el perfil lipídico, glucémico, inflamación, homeostasis sanguínea e hipertensión arterial.	209
4.3. Efectos agudos del consumo de alcohol sobre la función cardiovascular.	216
4.3.1 Efectos del consumo agudo de alcohol sobre la fracción de eyección. Ecocardiografía.....	216
4.3.2. Estudio de los efectos hemodinámicos agudos tras el consumo de alcohol.	221
4.4. Tipos de bebidas alcohólicas, mortalidad global y riesgo cardiovascular.....	239
4.4.1 Diferentes tipos de bebidas alcohólicas y mortalidad global y riesgo cardiovascular a nivel poblacional.	241
4.4.2. Tipos de bebidas alcohólicas, insuficiencia cardiaca y miocardiopatía dilatada.	247
CAPITULO 5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	250
5.1. Objetivo principal.....	252
5.2. Objetivos secundarios.	252
CAPITULO 6. HIPOTESIS.....	254
6.1. Hipótesis conceptual.	256
6.2. Hipótesis operativas.	256
CAPITULO 7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	258
7.1. Población.	260
7.2. Métodos	261
7.3. Análisis estadístico.....	262
CAPITULO 8. RESULTADOS	264
8.1 Características de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica.....	266
8.2 Eventos acontecidos en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica....	272

8.3. Factores predictores de eventos cardiovasculares mayores: Muerte cardiaca o trasplante cardiaco	273
8.4 Pronóstico de los pacientes con Miocardiopatía alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento	281
8.5. Correlación entre la cantidad de alcohol consumida y la fracción de eyección al inicio del seguimiento en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica.	298
8.6. Evolución de la fracción de eyección durante el seguimiento del estudio.	301
8.7. Comparación de la población Miocardiopatía dilatada alcohólica con la cohorte de Miocardiopatía dilatada idiopática.....	315
8.9. Comparación del pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica e idiopática	319
8.10. Estudio de los eventos arrítmicos en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica.	321
8.11. Comparación de las características clínicas y consumo alcohólico entre una cohorte de pacientes con alcoholismo severo ingresados en servicio de digestivo y otra de pacientes alcohólicos con Miocardiopatía dilatada.	331
CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN.....	336
9.1. Pronóstico e historia natural a largo plazo de la miocardiopatía dilatada alcohólica.	338
9.2. Comparación del pronóstico con una población de Miocardiopatía dilatada idiopática.	342
9.3. Predictores de eventos en la Miocardiopatía dilatada alcohólica.	345
9.4. Impacto de la mejora de la fracción de eyección. Predictores de mejora de la fracción de eyección.....	347
9.5. Impacto del cese del consumo de alcohol. Abstinencia	350
9.6. Características de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica.....	354
9.6.1. Comparación con una población con Miocardiopatía dilatada idiopática. .	355
9.6.2. Comparación con una población de individuos alcohólicos que no desarrollan cardiopatía	357
9.7. Proporcionalidad entre el nivel de cuantía del consumo de alcohol y efectos sobre la función sistólica	359
9.8. Limitaciones	364
CAPITULO 10. CONCLUSIONES.....	366
CAPITULO 11. RESUMEN.....	370
CAPITULO 12: BIBLIOGRAFÍA.....	381

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Clasificación de las miocardiopatías según el esquema de la Sociedad Europea de Cardiología	34
Ilustración 2: Clasificación de las miocardiopatías para el grupo de consenso de la sociedad europea de cardiología.	35
Ilustración 3: Fermentación. Síntesis de alcohol etílico.....	42
Ilustración 4: Esquema de la destilación simple	47
Ilustración 5: Metabolismo alcohólico simplificado	50
Ilustración 6: El alcohol en el organismo	52
Ilustración 7: Metabolismo alcohólico en el esquema general del metabolismo de la glucosa y ácidos grasos.....	53
Ilustración 8: Isoenzimas de la alcohol deshidrogenasa	55
Ilustración 9: Efectos de la dotación enzimática de alcohol deshidrogenasa y los niveles de acetaldehído en la contractilidad de los miocardiocitos.....	59
Ilustración 10: Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano. Interferencia con otras rutas metabólicas	63
Ilustración 11: Esquema simplificado del proceso del metabolismo alcohólico en el ser humano	64
Ilustración 12: Consumo de alcohol en litros per cápita a nivel mundial en 2005	66
Ilustración 13: Consumo de alcohol diferenciado por tipo de bebidas a nivel mundial en 2005	67
Ilustración 14: Consumo de alcohol según patrones de riesgo de la OMS a nivel mundial en 2005	68
Ilustración 15: Consumo de alcohol en España. Distribución de la cantidad de etanol consumida por tipo de bebidas	69
Ilustración 16: La borrachera de Noé. Bellini.....	70
Ilustración 17: Muertes atribuidas al alcohol por tipo de enfermedad según tipo concreto de patología 2004	82
Ilustración 18: Muertes atribuidas al alcohol según tipo de enfermedad en 2004 (66). 83	
Ilustración 19: Porcentaje de muertes atribuidas al alcohol por tipo de enfermedad y región a nivel mundial.....	85
Ilustración 20: Impacto del consumo de alcohol en la salud según la dosis ingerida. Riesgo relativo de mortalidad global en función de unidades de bebida o gramos de alcohol consumidos al día	86
Ilustración 21: Impacto del alcohol en la salud según dosis de alcohol ingerida, ajustadas por otras variables. Riesgo relativo de mortalidad total en función de unidades de bebida o gramos de alcohol consumidos al día	87
Ilustración 22: Impacto del alcohol en la salud. Efecto del consumo de alcohol sobre distintas causas de mortalidad	89
Ilustración 23: Efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo en la mortalidad en de la cardiopatía isquémica	90
Ilustración 24: efecto del consumo de alcohol sobre la mortalidad y morbilidad en cardiopatía isquémica en hombres y mujeres	91

Ilustración 25: Efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de insuficiencia cardiaca tras estratificar por exclusión de etiología coronaria	92
Ilustración 26: Estudio del pulso arterial, venoso y hepático y los movimientos del corazón. Primera referencia a la Miocardiopatía alcohólica	97
Ilustración 27: Ilustraciones de Bollinger de corazones con el denominado síndrome del bebedor de cerveza de Munich.	111
Ilustración 28: Efecto del acetaldehído y alcohol sobre la síntesis proteica celular ..	115
Ilustración 29: Efectos de la dotación enzimática de alcohol deshidrogenasa y los niveles de acetaldehído en la contractilidad de los miocardiocitos	118
Ilustración 30: Cambios metabólicos y hemodinámicos producidos tras una ingesta leve y moderada de alcohol	120
Ilustración 31: Adaptación celular al alcohol. Efectos y trasducción de señales a nivel de la membrana celular	125
Ilustración 32: Correlación entre la fracción de eyección y la dosis acumulada de alcohol consumido diferenciado por sexos	135
Ilustración 33: Estudio de la función miocárdica y masa miocárdica en función de la cuantía del consumo alcohólico	152
Ilustración 34: Comparación de evolución de miocardiopatía alcohólica en función de conducta alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática	160
Ilustración 35: Evolución del índice cardiorácico (cardiothoracic ratio %) de la Miocardiopatía alcohólica (A) y Miocardiopatía dilatada idiopática (D) antes (pre) y después del tratamiento y abstinencia alcohólica (post)	162
Ilustración 36: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea punteada) y con miocardiopatía alcohólica (línea sólida) del trabajo de Prazak.....	164
Ilustración 37: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea punteada) y con miocardiopatía alcohólica con abstinencia (línea sólida) y sin abstinencia (línea rayada).....	166
Ilustración 38: Supervivencia libre de trasplante cardiaco en meses de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea fina) y con miocardiopatía alcohólica con abstinencia (línea de grosor intermedio) y sin abstinencia (línea de trazado grueso) en meses	168
Ilustración 39: Mecanismos implicados en la producción de arritmias y muerte súbita	172
Ilustración 40: Supervivencia libre de Muerte súbita o taquicardia/fibrilación ventricular sostenida	174
Ilustración 41: Evolución según abstinencia. Comparación de evolución de Miocardiopatía alcohólica en función de conducta alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática	179
Ilustración 42: Evolución de la Miocardiopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia o persistencia de consumo	182
Ilustración 43: Evolución de fracción de eyección en función del hábito enólico y abstinencia en la población con Miocardiopatía dilatada alcohólica	182
Ilustración 44: Evolución FEVI tras un año de seguimiento según grado de consumo alcohólico. Fracción de eyección media en la visita inicial y al cabo de un año de seguimiento estratificado según conducta alcohólica	184

Ilustración 45: Evolución de la miocardiopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia	186
Ilustración 46: Evolución del ratio PEP/LVET antes (A) y después (B) de la abstinencia alcohólica	189
Ilustración 47: Evolución de la fracción de eyección en función de la abstinencia de la cohorte de Jacob AJ	190
Ilustración 48: Evolución FEVI según consumo alcohólico. Fracción de eyección media en la visita inicial y al cabo de un año de seguimiento estratificado según conducta alcohólica.....	193
Ilustración 49: Evolución de la miocardiopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia	194
Ilustración 50: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en función del grado de consumo de alcohol durante un periodo de 14 años	201
Ilustración 51: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca (cuantificado en tasa por 1000-personas-año) en función del consumo de alcohol	206
Ilustración 52: Resumen de mecanismos protectores del alcohol	215
Ilustración 53: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo agudo de alcohol	217
Ilustración 54: Efectos sobre el patrón de llenado del consumo agudo de alcohol ...	219
Ilustración 55: Efectos sobre las medidas del doppler tisular del consumo agudo de alcohol	220
Ilustración 56: Efectos inmediatamente posteriores al consumo agudo de alcohol en la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco	224
Ilustración 57: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo agudo de alcohol (1g/Kg de peso)	226
Ilustración 58: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo elevado agudo de alcohol y estudio del periodo de resaca	228
Ilustración 59: Efectos del consumo de 6oz y 12 oz de whisky en alcohólicos crónicos sin cardiopatía	229
Ilustración 60: Parámetros hemodinámicos tras la ingesta de alcohol en pacientes con cardiopatía	232
Ilustración 61: Estudio de los efectos del consumo agudo de alcohol sobre la función miocárdica independientemente de los efectos hemodinámicos sistémicos	236
Ilustración 62: Respuesta arterial vasoconstrictora a la norepinefrina en función de niveles de alcohol en sangre.....	239
Ilustración 63: Riesgo relativo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en función del tipo de bebida consumida	246
Ilustración 64: Riesgo relativo de insuficiencia cardíaca en función del tipo de bebida consumida	247
Ilustración 65: Distribución de bebidas alcohólicas consumidas por la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica	267
Ilustración 66: Actitud alcohólica tras el inicio del seguimiento por la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica	267
Ilustración 67: Evolución resumida de la evolución de los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica	273
Ilustración 68: Modelo predictivo del evento muerte cardiológica o trasplante cardíaco de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica	280

Ilustración 69: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte cardiológica Trasplante cardiaco	281
Ilustración 70: Evolución en función del consumo de alcohol	296
Ilustración 71: Correlación del consumo diario de alcohol reconocido por el paciente y la fracción de eyección al principio del seguimiento	298
Ilustración 72: Correlación del consumo diario de alcohol reconocido por el paciente y la fracción de eyección al inicio del seguimiento	299
Ilustración 73: Dosis de alcohol acumulada y diámetro diastólico al diagnóstico.....	299
Ilustración 74: Dosis de alcohol acumulada y fracción de eyección al diagnóstico....	300
Ilustración 75: Pronóstico de la población Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la fracción de eyección	301
Ilustración 76: Evolución de la fracción de eyección en la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la conducta alcohólica durante el seguimiento	306
Ilustración 77: Area bajo la curva del modelo de análisis multivariado de las variables relacionadas con la recuperación de la fracción de eyección $\geq 40\%$	308
Ilustración 78: Area bajo la curva del modelo de análisis multivariado de las variables relacionadas con la recuperación substancial de la fracción de eyección	314
Ilustración 79: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica e idiopática	320
Ilustración 80: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de la población de Miocardiopatía dilatada idiopática y alcohólica dividida en función del hábito alcohólico durante el seguimiento.....	321
Ilustración 81: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte súbita recuperada, descarga apropiada de DAI y Muerte súbita	328
Ilustración 82: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte cardiológica, trasplante o muerte súbita recuperada.....	330
Ilustración 83: Relación entre la cantidad de consumo de alcohol diario y la fracción de eyección y el diámetro diastólico conjuntamente en la población conjunta de alcohólicos con y sin cardiopatía	333
Ilustración 84: Relación entre la dosis acumulada estimada de alcohol y la fracción de eyección y el diámetro diastólico	334
Ilustración 85: Relación entre la dosis acumulada estimada de alcohol y la velocidad de la onda E del llenado transmitral de una población de pacientes con consumo de >80 gramos de alcohol al día ingresados en la planta del S ^o de digestivo	334
Ilustración 86: Relación entre consumo de alcohol y la fracción de eyección y diámetro diastólica en las cohorte completa de alcohólicos con y sin cardiopatía dilatada	360
Ilustración 87: Relación entre fracción de eyección (FEVI) y cuantía y duración de la ingesta alcohólica . Resumen de los principales estudios al respecto. Basado en datos de estudios recogidos y resumidos en tabla 3	362

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Causas de miocardiopatía dilatada	32
Tabla 2: Estudio de la evolución de medidas ecocardiográficas en función del tiempo de evolución del consumo alcohólico excesivo	144
Tabla 3: Efectos del alcohol en función de la cuantía, cronicidad de la ingesta sobre la masa, volumen y función del ventrículo izquierdo	153
Tabla 4: Principales variables clínicas y evolución de los principales estudios sobre la historia natural de la miocardiopatía alcohólica a largo plazo.....	168
Tabla 5: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en función del grado de consumo de alcohol	203
Tabla 6: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca no relacionada con cardiopatía isquémica en función del grado de consumo de alcohol, en unidades de bebida por semana	204
Tabla 7: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en función del consumo de alcohol en unidades de bebida semanales	205
Tabla 8: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en función del consumo de alcohol	206
Tabla 9: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohortes completas de Miocardiopatía dilatada alcohólica....	269
Tabla 10: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de evento combinado muerte cardíaca o trasplante.....	275
Tabla 11: Analisis multivariado de variables relacionadas con la mortalidad cardiológica o trasplante cardiaco.....	279
Tabla 12: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia y no abstinencia).....	284
Tabla 13: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia, consumo moderado, consumo excesivo de >80g/día)	288
Tabla 14: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia y consumo modera	293
Tabla 15: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la existencia de una fracción de eyección normalizada (>40%) al final del seguimiento	302
Tabla 16: Analisis multivariado de variables relacionadas con la consecución de una fracción de eyección superior al 40%.....	307
Tabla 17: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la existencia de una mejoría substancial de la FEVI	309

Tabla 18: Modelo de análisis multivariado de variables relacionadas con la recuperación substancial de la fracción de eyección.....	313
Tabla 19: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohortes completas de Miocardiopatía dilatada alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática	316
Tabla 20: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de MCA en función de evento combinado muerte súbita, muerte súbita recuperada o terapia apropiada de DAI.....	323
Tabla 21: Analisis multivariado de variables relacionadas con el evento combinado muerte súbita, muerte súbita recuperada o terapia apropiada de DAI.....	327
Tabla 22: Análisis multivariado de las variables relacionadas con el evento combinado muerte cardiológica, trasplante cardiaco o muerte súbita recuperada.....	329
Tabla 23: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas de las cohortes de sujetos con Miocardiopatía dilatada alcohólica y alcohólicos crónicos ingresado en el servicio de digestivo	332
Tabla 24: Principales estudios de historia natural a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica	340

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN.

“Plantear bien los problemas suele ser más difícil que resolverlos. En efecto, una pregunta bien formulada, parece resolverse sola” (Babbie)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general del tema: Miocardiopatía dilatada y alcohol.

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome ocasionado por un corazón que, independientemente de la causa que lo haya provocado, es incapaz de satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. Esto, unido a la elevación de presiones que se generan en el interior de sus cavidades y que dificulta el retorno venoso, provoca la aparición del conjunto de signos y síntomas que definen esta patología: intolerancia al esfuerzo, disnea y edematización (1).

En la actualidad, y desde un punto de vista epidemiológico, la IC representa un grave problema sanitario, con una incidencia en constante aumento. En España, al igual que en el resto de países nuestro entorno, es una de las principales causas de mortalidad. Su prevalencia es cercana al 7% en la población mayor de 45 años y superior al 16% en la de mayores de 75 años (2).

Con respecto a su origen, desde hace décadas conocemos que sus principales etiologías o predictores de desarrollo son la cardiopatía isquémica, la presión arterial no controlada, las valvulopatías y la diabetes mellitus. Todas ellas diagnosticadas frecuentemente en el adulto de edad avanzada (3). Sin embargo, a una edad más temprana cobran importancia un grupo de patologías, denominadas conjuntamente como miocardiopatías, que se caracterizan precisamente por aparecer sin relación con las estas etiologías de IC. Entre ellas, destaca la Miocardiopatía dilatada (MCD), una de las principales causas de IC y la indicación más frecuente de trasplante cardíaco en nuestro medio (4).

La MCD se define por la dilatación del ventrículo izquierdo asociada a una disminución de su capacidad contráctil, o disfunción sistólica. Aunque sus potenciales etiologías son también múltiples, el consumo excesivo de alcohol ha sido destacado sobre todas ellas (7). Paradójicamente el alcohol, cuyo

consumo controlado se ha vinculado a una disminución de la mortalidad por los beneficios ejercidos sobre alguna de las principales causas de IC, en exceso sería uno de sus principales promotores de IC.

La Miocardiopatía dilatada alcohólica se ha estimado que podría representar más del 40% de los casos de MCD (5, 6), lo que le valió para ser propuesta como la primera causa de MCD no isquémica en los países desarrollados (7).

El diagnóstico se realiza en aquellos casos de dilatación y disfunción ventricular izquierda, sin una causa aparente, en los que el individuo reconoce un consumo alcohólico excesivo y prolongado. Según la mayoría de los estudios, superior a 80 gramos al día durante al menos 5 años (6).

Aunque el diagnóstico es de exclusión (6), por no haberse podido identificar ningún signo clínico o inmunohistoquímico específico de esta entidad (6, 8, 9), la Miocardiopatía alcohólica ha sido repetidamente reconocida como una entidad independiente (6). Este hecho se debe fundamentalmente a cinco motivos. En primer lugar, a la repetida publicación de casos clínicos de individuos, generalmente jóvenes, que sin un motivo aparente desarrollaban IC, y reconocían o se demostraba un consumo alcohólico excesivo. Ejemplo de ello son enfermedades clásicas como “el corazón del bebedor de cerveza de Munich” o “el corazón de vino de Tubingen”, conocidas ya en la Alemania del siglo XIX, además de las descripciones clínicas de William MacKenzie que dieron origen al término “Miocardiopatía alcohólica” en Edimburgo en 1902 (10, 11). Segundo, al vínculo epidemiológico detectado entre el alcoholismo severo y la MCD. Por un lado, disponemos de estudios que encontraron una mayor prevalencia de MCD entre los sujetos alcohólicos que en población general (12). Por otra parte, existen trabajos que identificaron una mayor incidencia de alcoholismo entre los pacientes con MCD que en los que padecían otras patologías (5, 13-17). Tercero, a la detección mediante ecocardiografía de alteraciones funcionales y estructurales en los corazones de alcohólicos crónicos en fase asintomática (13, 18-28). En cuarto lugar, a la plausibilidad biológica del daño miocárdico por alcohol, que ha sido evidente tanto en experimentos con animales como con modelos humanos. Mientras que unos, de perfil hemodinámico, muestran un deterioro de la función miocárdica tras

una ingesta alcohólica (29-32), otros describen daños estructurales tanto a nivel celular como tisular tras una exposición al alcohol o a su metabolito, el acetaldehído (8, 9, 33-50). Finalmente, quizás el argumento más utilizado para asociar el alcoholismo con la MCD, procede de la repetida publicación de casos clínicos de individuos que experimentan una mejoría clínica y pronóstica tras cumplir un periodo de abstinencia alcohólica (51-58).

Sin embargo, a pesar de su importancia epidemiológica y de toda la evidencia acumulada, todavía existen algunos aspectos no resueltos en esta cardiopatía. El primero de ellos radica en la aparente ausencia de signos específicos de la Miocardiopatía alcohólica. Las alteraciones celulares e histológicas observadas en las biopsias de estos pacientes resultaron superponibles a las descritas en otras formas de MCD (8, 9, 50). El segundo hecho deriva de la inconstante relación observada entre la cuantía de alcohol ingerida y los efectos provocados. A diferencia de la incuestionable relación lineal y proporcional que tiene el alcohol con diversos tipos de cáncer y lacras sociales como la violencia y los accidentes de tráfico (59), sus efectos sobre la morbimortalidad cardiológica son más complejos y no está claro que se sometan a una relación simple (60, 61). Algunos de los principales investigadores de esta patología han mantenido importantes discrepancias a este nivel. Mientras que unos descartan cualquier tipo de correlación (18,19), otros abogan por una proporcionalidad lineal (28), y algunos por la existencia de una dosis umbral, por encima de la cual se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad (22).

Finalmente, el hecho de que la disfunción ventricular pueda ocurrir únicamente en un subgrupo de alcohólicos, obliga a sospechar que existe una susceptibilidad individual, probablemente de origen genético (40, 62, 63). Lamentablemente, al igual que en el caso de la histología, los polimorfismos genéticos inicialmente propuestos y relacionados con esta enfermedad resultaron ser inespecíficos (62). Quizás por ello, las clasificaciones vigentes de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón, consideran a la Miocardiopatía Dilatada Alcohólica una miocardiopatía de origen adquirido, desvinculada o separada de las formas familiares o genéticas (64, 65).

Por otro lado, y a pesar de su relevancia epidemiológica, social y médica, los estudios que han abordado la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica son escasos, muestran datos discordantes y fueron completados en tiempos en los que no estaban disponibles la gran mayoría de los tratamientos que utilizamos en la actualidad para tratar la IC (16, 17, 56, 70-72). Se desconoce, por lo tanto, el pronóstico actual de estos pacientes y el efecto que ha tenido la introducción de fármacos tan relevantes en la práctica clínica actual como los betabloqueantes, los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona y el implante de dispositivos como resincronizadores y desfibriladores implantables.

Los primeros trabajos publicados parecían defender una cierta benignidad de esta patología, con repetidas constataciones de reversiones completas de la disfunción ventricular (51, 55, 57, 58). Sin embargo, en la actualidad, la historia natural a largo plazo de esta patología se puede decir que es desconocida. Su gravedad relativa, comparada con la de otras formas de MCD, ha sido y es motivo de controversia. Mientras que los primeros estudios sobre la historia natural de esta patología describían un mejor pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica (70, 72), ulteriores trabajos defendieron precisamente lo contrario (17, 56).

Con respecto a la predicción de eventos, destaca la gran escasez de datos disponibles. No existe un modelo predictivo que permita estimar la evolución que van a seguir estos pacientes. Hasta la fecha, solamente existe un relativo consenso en torno a la abstinencia alcohólica como eje central de una posible mejora en el pronóstico.

Sin embargo, esta indicación, que ha quedado establecida en la práctica clínica habitual, además de no fundamentarse en datos científicos contrastados, se enfrenta a uno de los axiomas mejor definidos en la enfermedad cardiovascular: el beneficio de la morbimortalidad cardiovascular asociada a un consumo responsable de alcohol.

Desde hace décadas, prácticamente nadie discute que el consumo leve-moderado de alcohol reduce la morbimortalidad cardiovascular, principalmente debido a los efectos positivos ejercidos sobre la cardiopatía isquémica (60, 73).

Aunque esto parecía circunscrito al ámbito de la enfermedad coronaria, algunos datos más recientes han extendido estos beneficios a toda la IC, independientemente de su etiología (61). Más aún, se han publicado trabajos en los que se demuestra que los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica que consumen alcohol de forma moderada experimentan una normalización de la fracción de eyección en un periodo de 1 año (52).

Independientemente de algunas dudas existentes con respecto a su fisiopatología, el hecho de que esta cardiopatía haya sido reconocida como la forma más frecuente de MCD, se debe fundamentalmente a que el alcohol es la sustancia psicótropa más consumida en el mundo desde tiempos inmemoriales (7,66).

El origen de su popularidad se sospecha simplemente analizando la etimología de la palabra *alcohol*, que proviene del árabe “*al-kukhūl*- لوكحل ”, y que significa "el espíritu"(67, 68). Aunque apareció en relación al proceso de destilación, que para los alquimistas era el método de extracción de la esencia o el alma de una sustancia, el término parece hacer referencia al especial estado de ánimo que provoca en el ser humano.

Sus efectos han sido apreciados y reconocidos desde la antigüedad como favorecedores de la integración y de la convivencia. Los primeros apuntes sobre las consecuencias del consumo excesivo del vino se encuentran ya en relatos pertenecientes al Antiguo Testamento (67). Desde hace siglos, distintos tipos de bebidas alcohólicas son fácilmente reconocibles en todo tipo de reuniones y ceremonias, tanto paganas como religiosas (67-69). Posteriormente, algunas de ellas han llegado a convertirse incluso en símbolos nacionales, y a crearse industrias y ciencias alrededor de sus procesos productivos. En palabras de Mauricio Wiesenthal “el cultivo de la vid y de su producto el vino, están íntimamente ligados al desarrollo de la sociedad occidental y de su cultura” (67). Este rol protagonista que ha adquirido, y la consecuente benevolencia asociada a su consumo, ha provocado que, como decimos, sea la droga más popular del planeta (7, 66).

Con los datos disponibles hasta la fecha, lo único que podemos concluir de entrada es que la antigua relación del ser humano con el alcohol está llena de

matices y sometida a una relación amor-odio, con efectos beneficiosos que parecen diluirse entre los perjudiciales cuando el exceso sobrepasa a la moderación.

Esta tesis pretende analizar todos estos conceptos, y así profundizar en la antigua relación que tiene el ser humano con el alcohol.

CAPITULO 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA I:

INTRODUCCIÓN A LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA.

ALCOHOL: SÍNTESIS, METABOLISMO, EPIDEMIOLOGÍA Y EFECTO GLOBAL SOBRE LA SALUD.

“El irresistible atractivo del alcohol es que excita las facultades de la naturaleza humana. La embriaguez supone para nosotros algunas ráfagas de infinito, aunque ello suponga el inicio de nuestro embrutecimiento definitivo.” (William James)

2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA I: INTRODUCCIÓN A LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA. ALCOHOL: SÍNTESIS, METABOLISMO, EPIDEMIOLOGÍA Y EFECTO GLOBAL SOBRE LA SALUD

2.1. Miocardiopatía dilatada. Concepto, prevalencia, fisiopatología y clasificación

Se denomina Miocardiopatía dilatada (MCD) al síndrome o conjunto de enfermedades del músculo cardíaco que se caracterizan por una dilatación del ventrículo izquierdo asociado a un deterioro de su capacidad contráctil. La afectación funcional o estructural del ventrículo derecho, si bien es un hecho que puede acontecer, no es necesaria para hacer el diagnóstico (64, 65). En nuestra sociedad las causas más frecuentes son la enfermedad coronaria, la hipertensión y las valvulopatías (1). En ausencia de estas comorbilidades, o posibles orígenes de la enfermedad, se denomina Miocardiopatía dilatada idiopática o Miocardiopatía dilatada propiamente dicha (MCDI) (64, 65).

La fisiopatología de este síndrome es común a todas sus formas o causas (1, 64,65). La sucesión de eventos comienza con la aparición de una lesión miocárdica, focal o difusa, que debilita la capacidad contráctil del corazón y provoca una disminución del volumen de sangre eyectado en cada latido. Esta merma de la función sistólica provoca básicamente dos eventos. Por una parte, una relativa peor perfusión de los órganos, que favorecerá un deterioro de sus funciones. Por otro lado, una incapacidad para extraer todo el volumen sanguíneo que ha llenado las cavidades cardíacas durante la fase de diástole.

Este volumen residual que queda en el interior ventricular producirá un aumento progresivo de los diámetros y presiones intraventriculares, que en un intento de ser compensados, conducirán a un aumento progresivo de la longitud de los sarcómeros de los miocitos o hipertrofia. Como resultado se irá conformando un corazón paulatinamente de mayor tamaño y con un aspecto más esférico, que resta eficacia a su capacidad contractil.

Al mismo tiempo, y también derivado del aumento de presión en el interior de las cavidades cardíacas, el retorno venoso se ve dificultado, ocasionando la aparición de los signos y síntomas congestivos que caracterizan a la insuficiencia cardíaca. El aumento de presión en la aurícula y ventrículo izquierdos producirá la disnea y los signos y síntomas de congestión pulmonar. El aumento de presión en la aurícula derecha, ocasionará la edematización sistémica, en hígado, miembros inferiores y venas yugulares (1).

Las causas que clásicamente se han considerado como posibles etiologías de este síndrome, por su capacidad de provocar el daño miocárdico, se resumen en la tabla 1. A estas habría que añadir las que se vinculan el daño miocárdico a un defecto genético, que se revisarán más adelante (1, 64, 65).

Tabla 1: Causas de miocardiopatía dilatada

- 1- Cardiopatía isquémica
- 2- Cardiopatía hipertensiva.
- 3- Cardiopatía valvular.
- 4- Miocardiopatía de origen infeccioso
- 5- Tóxicos: Alcohol, Cocaína, Anfetaminas, Monóxido de carbono, Mercurio, Cobalto, Plomo
- 6- Yatrogénica o medicamentosa: Quimioterápicos: Antraciclinas, Ciclofosfamida, Trastuzumab. Antiretrovirales: Zidovudina, Didanosina. Clozapina.
- 7- Enfermedades de depósito: Hemocromatosis y Amiloidosis
- 8- Anormalidades electrolíticas: Hipocalcemia. Hipofosfatemia. Uremia
- 9- Deficiencias nutricionales: Selenio, Carnitina. Tiamina
- 10- Enfermedades sistémicas: Esclerodermia, Lupus Eritematoso sistémico, Artritis Reumatoide. Arteritis de células gigantes. Autoinmune inespecífica. Sarcoidosis.
- 11- Enfermedades endocrinas: patología tiroidea, patología de la hormona del crecimiento. Feocromocitoma. Sd. Cushing. Diabetes Mellitus
- 12- Enfermedades neuromusculares: Distrofias de Duchenne, Becker, Miotónica y Ataxia de Friedreich.
- 13- Miocardiopatía periparto
- 14- Taquimiopatía por frecuencia cardíaca mantenida elevada.
- 15- Miocardiopatía por apnea obstructiva del sueño
- 16- Origen genético

En la actualidad, los documentos de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y de la OMS establecen que la Miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI), o miocardiopatía dilatada propiamente dicha, se define por una dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda en ausencia de cardiopatía isquémica o de situaciones o patologías que alteren las condiciones de carga del ventrículo izquierdo. En la práctica clínica, fundamentalmente: hipertensión y valvulopatías(64, 65, 77).

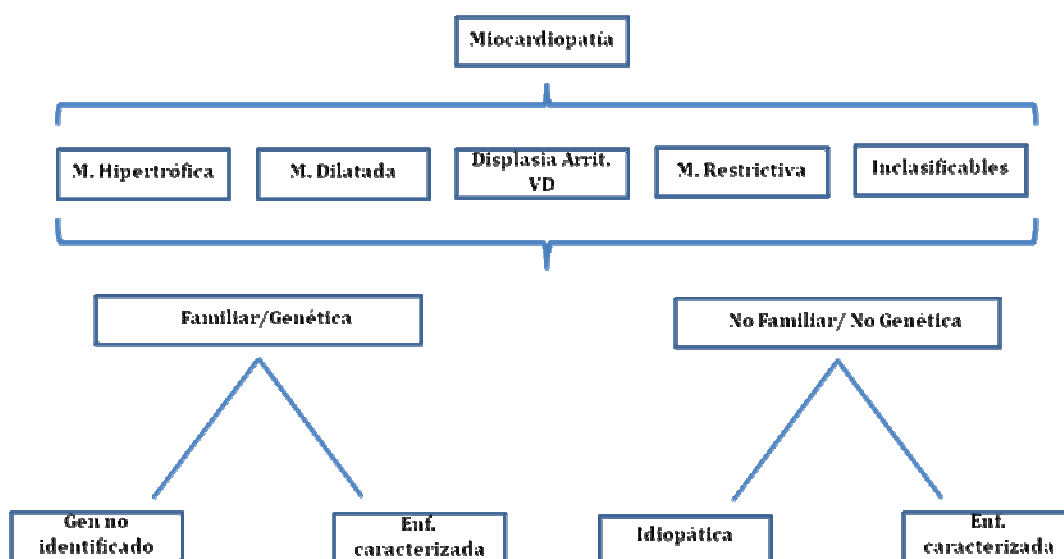
Tradicionalmente las miocardiopatías, o enfermedades del músculo cardiaco, independientemente de su fenotipo (dilatación, hipertrofia o restricción del ventrículo izquierdo) se dividían en primarias y secundarias en función de su causa que las había originado (77). Las primarias englobaban a las formas que no tenían una etiología identificada, y las secundarias a las que se asociaban a una enfermedad sistémica o patología cardiaca concreta, como aterosclerosis coronaria, valvulopatías o hipertensión arterial. Posteriormente se propuso utilizar estos mismos términos pero para designar procesos fisiopatológicos diferentes. El vocablo primario se refería a las enfermedades que afectaban únicamente al músculo cardiaco mientras y secundario se reservaba para aquellas afectaciones miocárdicas que formaban parte de una enfermedad sistémica(64, 65, 77).

Sin embargo, ambas definiciones o distinciones resultaban ambiguas en algunos contextos clínicos mixtos, carecían de utilidad práctica o terapéutica y, sobretodo, parecían haber sido sobrepasados por el curso de los acontecimientos y de las mejoras de las técnicas diagnósticas. Gracias a la revolución del diagnóstico genético, en los últimos años sabemos que entre el 30% y el 45% de los casos de MCDI tienen un componente genético o hereditario, cuyo patrón de transmisión es principalmente autosómico dominante (78). Formas que anteriormente eran consideradas como primarias, en la actualidad sabemos que al menos en parte, están producidas por mutaciones de genes que codifican proteínas relacionadas con la estructura miocárdica.

Este hecho no fue pasado por alto por las principales sociedades cardiológicas y, en la última clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología, se decidió

sustituir la división entre primario y secundario por otra que atiende al posible origen genético de estas patologías, clasificándolas en familiares/genéticas y no familiares/no genéticas (64, 65). Según este nuevo concepto, el término familiar o genético englobaría a aquellos casos en los que existe al menos otro miembro de la familia que presenta el mismo fenotipo de enfermedad miocárdica, o bien uno diferente pero que puede estar producido por la misma mutación genética. Por convenio, se decidió incluir también en este subgrupo a aquellos pacientes portadores de una mutación patogénica, aunque no se identificaran más casos en su familia, porque a partir de ellos se podría transmitir a su descendencia.

Ilustración 1: Clasificación de las miocardiopatías según el esquema de la Sociedad Europea de Cardiología (65)



En el subgrupo de las formas no familiares, las patologías se subdividirán en función de si el origen de la enfermedad está caracterizado o no. Serán idiopáticas si no se identifica ninguna etiología, y en adquiridas cuando la enfermedad miocárdica es consecuencia o complicación de otra enfermedad o comorbilidad. De acuerdo con la OMS, y desde 1995, se sigue excluyendo dentro del grupo de las miocardiopatías a las formas adquiridas que tienen

como causa la cardiopatía isquémica, las valvulopatías, la hipertensión o las enfermedades congénitas (64, 65).

Ilustración 2: Clasificación de las miocardiopatías para el grupo de consenso de la sociedad europea de cardiología. (65)

M. HIPERTRÓFICA	M. DILATADA	DISPLASIA VD	M. RESTRICTIVA	NO CLASIFICADAS
FAMILIAR O GENÉTICO	FAMILIAR O GENÉTICO	FAMILIAR O GENÉTICO	FAMILIAR O GENÉTICO	FAMILIAR O GENÉTICO
Mutaciones en proteínas sarcoméricas: Cadena pesada de la miosina Troponina I Troponina T α-Tropomiosina Cadena ligera de miosina Cadena ligera reguladora de la miosina Actina cardíaca Cadena pesada de la α-miosina Titina Troponina C Proteína muscular LIM Enfermedad de depósito de glucógeno: ej. Pompe; PRKAG2, Forbes, Danon. Enfermedades de depósito liposomal: ej. Anderson – Fabry, Hurler Enfermedades del metabolismo de los ácidos grasos: Deficiencia de carnitina Deficiencia de kinasa de Fosforilasa B Enfermedades mitocondriales Síndromes con MCH Noonan, LEOPARD Ataxia de Friedreich Síndrome de Bedouit – Wiedemann Síndrome Swyer Amiloidosis familiar	Mutaciones en proteínas sarcoméricas (ver MCH) Alteraciones banda Z Proteína muscular LIM TCAp Genes del citoesqueleto Distrofina Desmina Metavinculina Complejo de Sarcoglucano CRYAB Epicardina Membrana nuclear: Lamina A/C Emetina Mutaciones en proteínas desmosómicas: (ver displasia VD) Pat. Mitocondrial	Mutaciones en proteínas desmosómicas: Placoglobina Desmoplacina Placofilina 2 Desmogleína 2 Desmocollina 2 Receptor de rianodina (RyR2) (TGFB3)	Mutaciones en proteínas sarcoméricas (ver MCH) Amiloidosis familiar Transferrina Apolipoproteína Desminopatia Pseudotumor elástico Hemocromatosis Anderson – Fabry Enfermedad de depósito de glucógeno	Miocardiopatía no compactada Síndrome de Barth Lamina A/C ZASP α-distrobrevina
NO FAMILIARES O GENÉTICAS	NO FAMILIARES O GENÉTICAS	NO FAMILIARES O GENÉTICAS	NO FAMILIARES O GENÉTICAS	NO FAMILIARES O GENÉTICAS
Obesidad Hijos de madre diabética Entrenamiento atlético Amiloidosis (AL/prealbumina)	Miocarditis (infecciosa/toxica/immune) Kawasaki Eosinofílica Drogas Embarazo Endocrina Nutricional (Tiamina, carnitina, selenio, hipofosfemia, hipocalcemia) Alcohólica Taquimiopatia	Inflamación	Amiloidosis (AL/prealbumina) Esclerodermia Fibrosis endomiocárdica Sd. hiper eosinofílico Idiopático Drogas (serotonina, metisergida, ergotamina, antraciclinas) Síndrome cardíaco Cáncer metastásico Radiación	Tako Tsubo

Esta nueva clasificación, a parte de hacer justicia a la elevada prevalencia del origen genético, a diferencia de las previas, parece tener importancia y utilidad en la práctica clínica. El hecho de identificar un origen familiar o hereditario, permite hacer diagnóstico precoz a otros miembros de la familia e instaurar

medidas preventivas. Además, la detección de la enfermedad en fases iniciales, asintomáticas o preclínicas, podría contribuir a cambiar la evolución o historia natural de la enfermedad.

Finalmente es preciso indicar que en la práctica clínica cotidiana existe otra clasificación, quizás no tan oficial o avalada por las principales sociedades, pero que persiste por su elevada utilidad médica. En ella se divide el síndrome de MCD simplemente en etiología isquémica y no isquémica (81, 82). Esta clasificación es más antigua, pero se ha mantenido vigente por su especial utilidad en el manejo de estos pacientes. En nuestro medio, la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de MCD (1). Diferenciar este origen es básico tanto en la estimación del pronóstico del paciente como en la decisión de la estrategia terapéutica(81). La MCD producida por daño de origen coronario tiene un peor pronóstico y exige un tratamiento adicional al empleado habitualmente en disfunción ventricular. Este consiste fundamentalmente en fármacos hipolipemiantes y antiagregantes, para prevenir la progresión de la enfermedad y los eventos isquémicos, y en un menor umbral para implantar desfibriladores automáticos por su mayor tendencia a presentar muerte súbita por arritmias ventriculares a pesar de estar en un buen grado funcional(82).

En resumen, el diagnóstico de MCDI exige (1, 64,65,77):

1-Presencia de dilatación de la cavidad ventricular izquierda y/o disfunción ventricular izquierda, valorado generalmente por ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca al detectar:

- Diámetro telediastólico de VI superior a 2 veces la desviación standart del predicho para edad, peso y talla. Se considera patológico cuando supera el 112% para su grupo etareo y de superficie corporal. Para ello una herramienta validada es la fórmula de Henry et al (83)(40).
- Fracción de acortamiento inferior al 25% o fracción de eyección menor del 50%.

2- Ausencia de cualquier etiología que explique o justifique este hallazgo. Básicamente C. Isquémica, enfermedad congénita, hipertensión severa y valvulopatías significativas.

A día de hoy, existen pocos datos rigurosos acerca de la prevalencia de MCDI en nuestro medio(2). Se supone que hay áreas con mayor prevalencia y que es algo más frecuente en hombres que en mujeres (3, 74). Algún trabajo defiende una incidencia de 5-8 / 100000 personas con una prevalencia de 36/100000 (3). Sin embargo, ambos datos podrían estar infraestimando el problema, debido al infradiagnóstico de las formas asintomáticas, que se sitúan en torno al 14%(74). Lo que sí conocemos es que la MCD representa el 60% de las cardiopatías diagnosticadas y que la MCDI es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en jóvenes (75) y el motivo más frecuente de trasplante cardiaco en el mundo (76).

Gracias a los avances en el diagnóstico genético, como se ha indicado anteriormente, en la actualidad se defiende que hasta el 45% de los casos de MCDI tienen un componente genético o hereditario (78). Este porcentaje probablemente no haya alcanzado su valor máximo pues paulatinamente van apareciendo nuevos genes asociados a estas enfermedades. La identificación de mutaciones en genes que codifican principalmente para proteínas del citoesqueleto, del desmosoma, sarcoméricas o de la membrana celular, parece haber ocupado un lugar principal dentro de las posibles etiologías de este síndrome, desplazando a otras causas clásicas (78-80).

Sin embargo, hasta muy recientemente, la etiología alcohólica ha sido considerada como la forma más frecuente dentro de este síndrome, responsable de hasta el 40-45% de los casos. En trabajos que dividían la MCD en formas isquémica y no isquémicas, el alcohol resultaba ser la primera causa de este segundo grupo (5, 7, 17, 56).

2.2. Alcohol y etanol. Desde su síntesis hasta su metabolismo.

2.2.1. Alcoholes. Concepto, formulación, clasificación y propiedades

El alcohol es, junto a la cafeína, la sustancia psicoactiva más utilizada en el mundo(66). Su ingesta genera efectos en todo el organismo pero especialmente a nivel del sistema nervioso central, donde actúa como depresor e hipnótico(84). Por este motivo, además del consumo social que de él se hace, ha sido empleado como anestésico o coadyuvante de fármacos ansiolíticos o sedantes.

Desde un punto de vista químico se denomina alcohol a los compuestos químicos que resultan de la incorporación de un grupo hidroxilo (-OH) a un alquilo, o hidrocarburo que ha perdido uno o varios átomos de hidrógeno (H) (85).

Existen básicamente dos nomenclaturas para denominar a los alcoholes. La primera, la clásica, se construye anteponiendo la palabra alcohol a un término que se forma añadiendo la terminación “ílico” al nombre del alquilo al cual se une el grupo hidroxilo. Por ejemplo, el hidrocarburo “metano” (CH₄), al perder un hidrógeno (CH₃) se convierte en un compuesto alquilo, que pasa a llamarse “metilo” y que al unirse el grupo hidroxilo (OH) se denominará “alcohol metílico”. La segunda nomenclatura es la regulada por la IUPAC. Se forma añadiendo una “l” al sufijo *-ano* en el nombre del hidrocarburo precursor (*metano-l*, de donde *met-* indica un átomo de carbono, *-ano-* indica que es un hidrocarburo alcano y *-l* que se trata de un alcohol). Con un número se puede identificar la posición del átomo de carbono al que se encuentra enlazado el grupo hidroxilo (3-butanol). Se utilizan también los sufijos *-diol*, *-triol*, etc., según la cantidad de grupos OH que se encuentre.

Se expresan mediante la fórmula general “R-OH” donde “R” se corresponde con el grupo alquilo en cuestión y “OH” con un grupo hidroxilo(85).

Los alcoholes se clasifican de dos maneras fundamentalmente. Por un lado se dividen en primarios, secundarios o terciarios en función del tipo de carbono al que se une el grupo hidroxilo (OH)(85). Serán primarios si se enlazan a un carbono primario, que es aquel ligado a una sola cadena de átomos de carbono y a tres átomos de hidrógeno (R- CH₃). Serán secundarios si están unidos a

dos cadenas hidrocarburos (R-CH₂-R), y terciarios los enlazados a carbonos con tres cadenas de hidrocarburos (R-CH-R₂).

Dependiendo del número de grupos hidroxilo que posean en su estructura, los alcoholes también se clasifican en monoles o alcoholes monovalentes, dioles o alcoholes bivalentes, y polialcoholes si contienen uno, dos o varios grupos hidroxilos respectivamente(85).

Estas clasificaciones son de gran utilidad pues aportan una idea de la estructura y composición del alcohol, de las cuales dependen directamente sus propiedades físicas y biológicas(85).

La solubilidad de la molécula de alcohol, determinante de sus efectos biológicos en el organismo, está íntimamente relacionada con el tamaño de la molécula y la presencia de grupos hidroxilo, que favorecen la formación de puentes de hidrógeno con el agua, proteínas y regiones polares de membranas fosfolipídicas (86). Por el contrario, el aumento del número de átomos de carbono, y así de la complejidad de la molécula, produce una anulación de los efectos del grupo hidroxilo, disminuyendo su solubilidad y efectos en el organismo (86). Los alcoholes con 6 átomos de carbono, exanoles, o más, son prácticamente insolubles aunque tengan un número elevado de grupos hidroxilo. En cambio el alcohol etílico, que es el habitualmente empleado en las bebidas alcohólicas, y el metílico (CH₃-OH), en los casos de bebidas adulteradas, presentan una solubilidad en agua practicamente constante y una actividad a nivel biológico muy elevada.

2.2.2. Alcohol etílico o etanol. Definición y propiedades

En la vida cotidiana cuando denominamos a alguna sustancia o bebida con el término alcohol habitualmente nos referimos al etanol, que proviene de la fermentación del azúcar del grano o de la uva. El segundo tipo de alcohol, más o menos común en la vida cotidiana, es el metanol que proviene de la madera. El alcohol de madera es mucho más tóxico que el producido a partir del grano o de la fruta. En gran parte esto se debe a la dificultad que tiene el organismo para eliminarlo y el metabolismo humano lo transforma en formaldehído y ácido

fórmico que impiden el transporte de oxígeno por la hemoglobina. Términos como “coger un ciego” (embriaguez) provienen posiblemente de efectos que provoca con mayor facilidad el metanol al contaminar algunas bebidas que el propio etanol.

El alcohol etílico es probablemente el producto químico orgánico más antiguo de los producidos por el ser humano y uno de los que tiene una mayor variedad de usos. Además de ser consumido como bebida y sustancia psicotropa, es empleado también como analgésico, disolvente, componente de perfumes y medio habitual para facilitar reacciones químicas(85).

Por su estructura se puede clasificar como un alcohol monovalente y primario ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$). Normalmente se encuentra en estado líquido. Es incoloro, con una densidad relativa de $0,789\text{g/cm}^3$ a 20°C y con unos puntos de fusión de $-114,1^\circ\text{C}$ y de ebullición de $78,5^\circ\text{C}$. Por la simplicidad de su estructura, su solubilidad en el agua es prácticamente constante, con la que establece uniones a través de puentes de hidrógeno(85).

La síntesis de alcohol se puede conseguir a partir de múltiples materias primas de origen vegetal, y gracias a diversos tipos de reacciones químicas. Para este cometido se han empleado sustancias como el petróleo, el almidón o las melazas de distintos tipos de granos o frutas, y procesos como la oximercurización, la hidroboración o la hidratación del etileno, que se hacen en procesos industriales. En el caso concreto de la producción de bebidas alcohólicas, el alcohol etílico se obtiene mediante el proceso de fermentación de hidratos de carbono o azúcares, presentes en una gran variedad de cereales y frutas (85-88).

2.2.3. Producción de alcohol. Fermentación y destilación.

La fermentación es el proceso químico por el cual la glucosa se descompone y producen alcohol etílico, dióxido de carbono y calor(87).

2.2.3.1. Fase previa. Obtención de Glucosa.

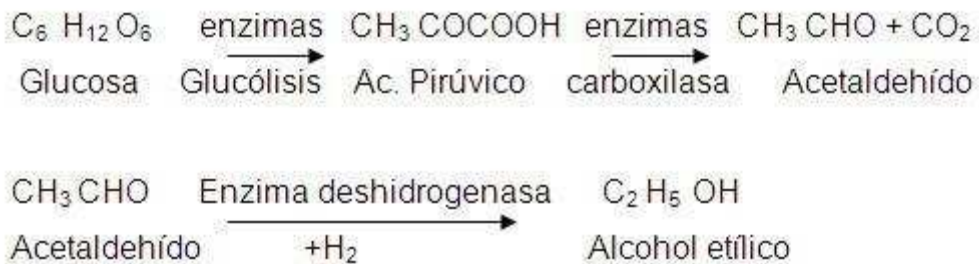
La fase previa y necesaria para la fermentación consistirá en la obtención de glucosa, a partir de la degradación de determinadas materias primas (88). Este proceso, en el caso de la cerveza, se inicia con la maceración de la cebada para que la semilla se hidrate aproximadamente un 45% con agua (88). Una vez hidratada, y con el aumento de la temperatura y la aireación, la semilla germinará produciendo las sacaridasas necesarias para iniciar la lisis de las cadenas de hidratos de carbono. La siguiente fase consistirá en el secado o malteado de los granos para reducir la humedad al 8% y proceder a la molienda de los mismos. El resultado de este proceso, la malta molida, tendrá un alto contenido enzimático y será capaz de catalizar más fácilmente la aparición de azúcares(88). La concentración alcohólica de la bebida se consigue elevar aumentando la actividad de estas enzimas para que generen una mayor concentración o cantidad de azúcares. Al añadir el agua se conseguirá un mosto más o menos dulce en función de la actividad enzimática. Si se añaden sulfatos, que crean un medio más ácido, aumentará la actividad enzimática y la bebida resultará más amarga y alcohólica. Por el contrario si se añade bicarbonato, el pH aumentará y las enzimas bajarán su actividad dando como resultado menor cantidad de glucosa y por lo tanto menor graduación alcohólica (88).

En el caso del vino, la obtención de la glucosa que fermentará y producirá alcohol procede directamente del mosto de la uva. La primera operación es el estrujado de la uva para que se rompa el hollejo o piel de la uva y se extraiga el zumo de la pulpa. A ese zumo o mosto, se le someterá al denominado "equilibrado" en el que se añaden más azúcares y ácidos, para conseguir, como en el caso de la cerveza, unas propiedades u otras. En relación a esto, la adición de azúcares, con el objetivo de conseguir una mayor graduación alcohólica durante la fermentación, está prohibido en España(88). Si se quiere más contenido alcohólico se puede retrasar la vendimia para conseguir una uva más madura y dulce. Una alternativa a esto, la acidificación, generalmente con ácido tártrico que se encuentra de forma natural también en la uva, tiene un objetivo similar al que hemos visto en las cervezas: conseguir que las enzimas tengan mayor actividad y se generen más azúcares (88).

2.2.3.2. Fermentación propiamente dicha.

Como decimos, las materias primas del azúcar que se convertirá en alcohol destinado al consumo humano serán frutas, como la uva en el caso del vino, y cereales, como el trigo, el centeno o la cebada en el caso de la cerveza. Aunque la reacción se suele resumir mediante la fórmula $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2$, en la fermentación existen varias etapas intermedias. La primera consiste en una glucólisis que transforma la glucosa en ácido pirúvico gracias a la acción de enzimas glucolíticas. Posteriormente, por la acción de carboxilasas, se desprende dióxido de carbono (CO_2) mientras el pirúvico pasa a acetaldehído (CH_3CHO) que finalmente es descompuesto en alcohol etílico por la acción aldehído deshidrogenasa (ilustración 3). (87).

Ilustración 3: Fermentación. Síntesis de alcohol etílico.



Fuente: Los procesos microbiológicos en la actividad agropecuaria. Dr. Rodríguez Fernández. www.monografias.com

Para catalizar estos procesos son necesarias las levaduras, que son unos hongos microscópicos encargados de sintetizar estas enzimas, imprescindibles en las distintas reacciones químicas de la fermentación. En el caso concreto del vino se suele aprovechar su presencia natural en los hollejos o piel de la uva y en la pruina o capa de polvillo blanco que las recubre(89). En una gota de mosto se estima que pueden existir 5 billones de levaduras(89). Las principales levaduras empleadas en la producción del vino son las *Saccharomyces cerevisiae*, *bananus* y *oviforme*. Sin embargo, algunos productores añaden otras artificialmente para dotar al vino de unas cualidades o características

concretas. Durante el proceso es necesario el control de la emisión de calor pues por encima de determinada temperatura (28-29°) las levaduras no pueden realizar su metabolismo y mueren(89).

En el caso de la cerveza la norma es la adición por el productor de distintos tipos de levaduras, que se seleccionan en función de las características que se quieran aportar a la bebida. Estas se añaden al grano germinado y secado (malteado) tras haberse triturado y puesto en remojo para extraer los azúcares, junto al lúpulo que le da el característico amargor. Las cervezas producidas por levaduras que necesitan temperaturas bajas (4–9°C) para realizar su función metabólica y que por lo tanto actúan en la base del barril se denominan cervezas de fermentación baja. Son el caso de los tipos Lager, Pils y Bock, resultado de la acción de la *Saccharomyces uvarum* y la *Saccharomyces carlsbergensis*. Ejercen una fermentación lenta y progresiva hasta acabar con todo el azúcar, dando una cualidad de sequedad poco afrutada. Por otro lado, se encuentran las cervezas de fermentación alta, que son catalizadas por la acción de levaduras que realizan su acción a mayor temperatura (18-24°C), en la superficie del barril, como la *Saccharomyces cerevisiae*. A este grupo se denomina “tipo Ale” y tiene como miembros más destacados la cerveza Weiss o Weizenbier de trigo, muy popular en Baviera, y las Stout. Estas cervezas en comparación con las previas se servirán a temperaturas más altas que las anteriores y son de características más afrutadas por no descomponerse todo el azúcar en la fermentación (67,89).

Como se indica en la fórmula general de la fermentación, el proceso genera liberación de dióxido de carbono (CO₂). La aparición de este gas produce un burbujeo o hervor en las barricas, que es lo que da nombre a la fermentación, que proviene del latín “fervere” (67). El CO₂ además de aportar el olor característico de las bodegas y de provocar que algunos vinos tengan burbujas (aguja), como el cava o champagne, eleva los restos sólidos de la fermentación (hollejos) hasta la parte superior de la cuba formando una capa sólida en la superficie denominada “sombbrero”(67). Las funciones de esta capa, que es la materia prima del orujo, en la producción de vinos son múltiples. Aporta, junto a la hermeticidad de la barrica, protección al mosto de posibles ataques

bacterianos y oxidaciones. El oxígeno, que es necesario para la acción de las levaduras en la fase inicial de la fermentación, posteriormente debe ser eliminado o reducido a su menor expresión pues favorece la aparición de ácido acético que perjudica al etanol. Finalmente, los hollejos del “sombbrero” aportan al vino múltiples sustancias como los taninos, que ceden los colores y aromas contenidos en la piel de la uva y que se han sido relacionados con algunas de las propiedades antioxidantes del vino tinto(90). En contraposición a los vinos tintos, los blancos se fermentan a una temperatura mucho menor, casi la mitad (15°) y sin los hollejos para producir un caldo más limpio y ligero (67).

La fermentación se interrumpe con el cese de la ebullición, normalmente cuando todos los azúcares fermentables han sido transformados en alcohol y dióxido de carbono, o cuando la concentración del primero supera la tolerancia de las levaduras. Para ese momento, lo que era mosto se ha transformado en vino o cerveza.

Globalmente la fermentación alcohólica es un proceso exotérmico, que desprende energía en forma de calor (23,5Kcal por cada mol de glucosa transformada) (67). En la elaboración de los alcoholes hay que controlar este aumento de temperatura, pues para completar sus funciones las levaduras precisan una temperatura mínima de 10° y máxima de 35°(67). Si no se respeta este intervalo las levaduras morirían y el proceso de fermentación se detendría. Las temperaturas que se consideran óptimas para la producción de vinos tintos es de 25-28° y para los vinos blancos de 14-18°(67).

Al final del proceso, aproximadamente por cada 17 gramos de azúcar se consigue 1 gramo de alcohol (89). Para obtener un litro de vino con los 13-14 grados habituales de esta bebida, se necesita aproximadamente un litro de mosto que contenga 221 gramos de azúcar(89). Así, en función de la cantidad de granos que se maceren y trituren para elaborar una cerveza o un vino estos tendrán más cantidad de alcohol y cuerpo. Sin embargo, hay que reseñar que el etanol no es el único alcohol que se produce durante la fermentación y que por lo tanto aporta características a la bebida.

El glicerol, tras el agua y el alcohol etílico, es la sustancia más comúnmente encontrada en los vinos, principalmente blancos. Aporta cuerpo y consistencia. También aparecen el butanodiol 2-3, el alcohol metílico y otros múltiples alcohóles en cantidades muy pequeñas como el manitol, inositol y sorbitol. A estos se unen ácidos como el cítrico, málico o tártrico que están presentes en la piel de las frutas o como el succínico y el láctico que aparecen tras la fermentación (89).

Algunos vinos, tras haber sido producidos por la acción de las levaduras, son sometidos a una segunda fermentación, esta vez ejercida por bacterias del género *Leuconostoc* o *Lactobacillus*(67). Esta segunda fermentación, conocida como maloláctica, convierte el ácido málico de la uva en láctico, lo que provoca que el vino tenga menos acidez y más suavidad (89). Este proceso es especialmente importante en los vinos tintos en los que los taninos de la uva no resultan agradables cuando se asocian a la acidez del ácido málico.

El aspecto, sabor y olores definitivos de la bebida no dependerán del alcohol etílico. Estas cualidades dependerán del tipo de azúcar que se fermenta, de las sustancias añadidas artificialmente o contenidas en la materia prima utilizada, de cómo se haga la fermentación, manteniendo el dióxido de carbono o eliminándolo, y de si finalmente se hacen destilaciones para aumentar la concentración relativa de alcohol. Por ejemplo en los vinos tintos, a diferencia de los blancos, no se eliminan las pieles de las uvas u hollejos que se acumulan en la parte superior del caldo aportando los aromas, color y taninos. La maduración en barricas de madera de crianzas, reservas y grandes reservas aportará a los caldos una mayor estructura y matices o notas de madera(67)

2.2.3.3. La destilación.

La destilación es la técnica que permite aumentar la concentración del alcohol de una bebida alcohólica, obtenida previamente por fermentación, para producir aguardientes o bebidas de alta graduación (67). La destilación como proceso genérico consiste básicamente en separar dos sustancias contenidas

en un mismo volumen líquido aprovechando los diferentes puntos o temperaturas de ebullición de cada una de ellas. El aumento de la temperatura hasta el punto de ebullición de la sustancia más volátil hará que esta se separe en forma de vapor de la que tiene un punto de ebullición más alto(85). Posteriormente, a través del enfriamiento, se conseguirá que la sustancia separada en forma de vapor pase de nuevo a la fase líquida previa. En el caso concreto del alcohol y del agua que coexisten en una bebida alcohólica de baja gradación, la separación se consigue gracias a la diferencia importante entre los puntos de ebullición de ambas sustancias. El alcohol lo hace a 78,5° y el agua a 100°(85). Así, al elevarse la temperatura por encima de los 78°, el vapor generado tendrá una proporción relativa mayor de alcohol y menor de agua que la del líquido del que proceden. Para obtener una disolución que contenga un 40-50% de alcohol, que es la que se encuentra por ejemplo en el whisky, ron o ginebras, la destilación tendrá que hacerse una o dos veces más. Si se desea obtener alcohol industrial de alta gradación (95%) son necesarias varias destilaciones.

Las primeras destilaciones están datadas en Mesopotamia y en China, pero con la finalidad de conseguir productos cosméticos y perfumes (67). El invento que posibilitó hacer las primeras destilaciones se denomina alambique. Se cree que es de origen árabe y que era empleado por los primeros alquimistas. En él se puede realizar la denominada destilación simple, que para conseguir un líquido con la graduación alcohólica habitual de los destilados de 40° precisa de su repetición varias veces. Consta de un reservorio, donde se calienta la bebida alcohólica de baja gradación, y de una columna por la que asciende el producto más volátil al llegar a su punto de ebullición. El vapor obtenido, con una alta concentración de la sustancia con menor punto de ebullición, asciende hasta llegar a un sistema de serpentinas o cañerías. Allí el vapor se enfría, se condensa y pasa a estado líquido, pero ya separado de la sustancia menos volátil o de mayor punto de ebullición (ilustración 4). Su difusión, en la cual tiene un papel importante España por el contacto con la cultura islámica, sirvió para perfeccionar la técnica. En la antigua Grecia, por ejemplo, hace más de 2000 años se elaboraban ungüentos alcohólicos hirviendo el vino y recolectando los vapores que se condensaban en los reservorios(67).

Ilustración 4: Esquema de la destilación simple

Fuente: Club de ciencia Ecofader.

<http://clubdecienciasecofader.blogspot.com.es/2011/08/separacion-de-los-residuos.html>

El otro tipo principal de destilación se denomina destilación fraccionada. Es el proceso que se emplea en la producción industrial. Consiste en una optimización de la destilación simple para que en una sola operación se realicen varias destilaciones seguidas(67). El sistema pretende crear o proporcionar varias superficies de contacto para el intercambio de calor, entre el vapor caliente que asciende y el líquido fruto de la condensación del vapor enfriado que desciende. Para conseguirlo, a diferencia de la destilación simple, la columna de ascenso está dividida en compartimentos donde se recoge y queda acumulado el líquido que se forma al enfriarse el vapor en su camino ascendente. Los compartimentos de la columna también estarán agujereados para permitir que el vapor formado en la base pueda ascender y entrar en contacto con los líquidos acumulados en cada uno de los compartimentos. Cuando estos toman contacto con el vapor ascendente caliente, parte de este líquido se evaporará de nuevo, en este caso albergando más cantidad del componente más volátil o de menor punto de ebullición. Por el contrario, el vapor enfriado por el líquido condensado, se convertirá en líquido, siendo más rico en el componente menos volátil y quedándose acumulado en un compartimento inferior sin subir. De esta forma con un solo calentamiento se puede ser más efectivo en la generación de líquidos con mayor graduación alcohólica.

2.2.4. Cálculo de la cantidad de alcohol de una bebida

Para conocer la cantidad de alcohol que contienen las bebidas alcohólicas, se utiliza la siguiente ecuación: Masa de etanol en gramos= grados x ml x 0,80 / 100 (0,80 representa la densidad del alcohol, ml el volumen de bebida consumida y grados la graduación alcohólica de la bebida(85).

En la cerveza y el vino, dos de las bebidas alcohólicas más populares, las concentraciones de etanol oscilan entre el 4% y 20%. En los casos del whisky, el ron, el vodka o la ginebra, que se destilan varias veces para aumentar su concentración etílica, se pueden alcanzar entre el 30 y el 70%. El alcohol desinfectante de uso comercial contiene un 95% de etanol y un 5% de agua.

2.2.5. Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano

El alcohol, y en concreto el etanol, cuando es usado como droga o sustancia psicotropa se consume por vía oral. Tras la ingestión de una bebida alcohólica se producen tres sucesos consecutivamente en el organismo: absorción, difusión y eliminación. Como el ser humano no produce alcohol en ninguna de sus reacciones metabólicas, la concentración de alcohol en sangre, determinante de sus acciones biológicas, dependerá directamente de la cantidad ingerida y de la capacidad del organismo para metabolizarlo o eliminarlo (91).

2.2.5.1 Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano.

Absorción, difusión y metabolismo.

El alcohol por su gran hidrofilia traspasa mucosas y membranas con facilidad. Por ello es absorbido por difusión simple y con gran rapidez en el tracto digestivo superior, sin necesidad de ser digerido(91, 92). Aunque también se puede absorber en la cavidad oral, aproximadamente un 80% ocurre en el intestino delgado y el 20% en el estómago(91). El proceso suele durar unos 30-60 minutos, aunque en algunas situaciones puede retrasarse hasta 2-3 horas(91). Los únicos factores que se ha demostrado que influyen directamente

en la absorción son la presencia de otros alimentos en el tracto digestivo, la rapidez de evacuación del estómago y la concentración alcohólica de la bebida(91). Parece que la mayor velocidad de absorción se da en bebidas con una concentración de alcohol de entre el 10 y 30%(91).

El siguiente evento es la difusión. Desde el aparato digestivo, el alcohol pasa al torrente sanguíneo por donde circula libremente en el plasma. El etanol, por su alta solubilidad en el agua, se distribuye uniformemente en el plasma y en un volumen de distribución relativamente bajo (0,6 l/Kg)(91). La uniformidad de distribución permite medir, a través de un simple análisis sanguíneo, la concentración de alcohol en sangre o alcoholemia, que está íntimamente relacionada con las acciones que provoca en el organismo. El corazón, el pulmón y el cerebro son los órganos que antes reciben el alcohol, mientras que el músculo esquelético es el último (92).

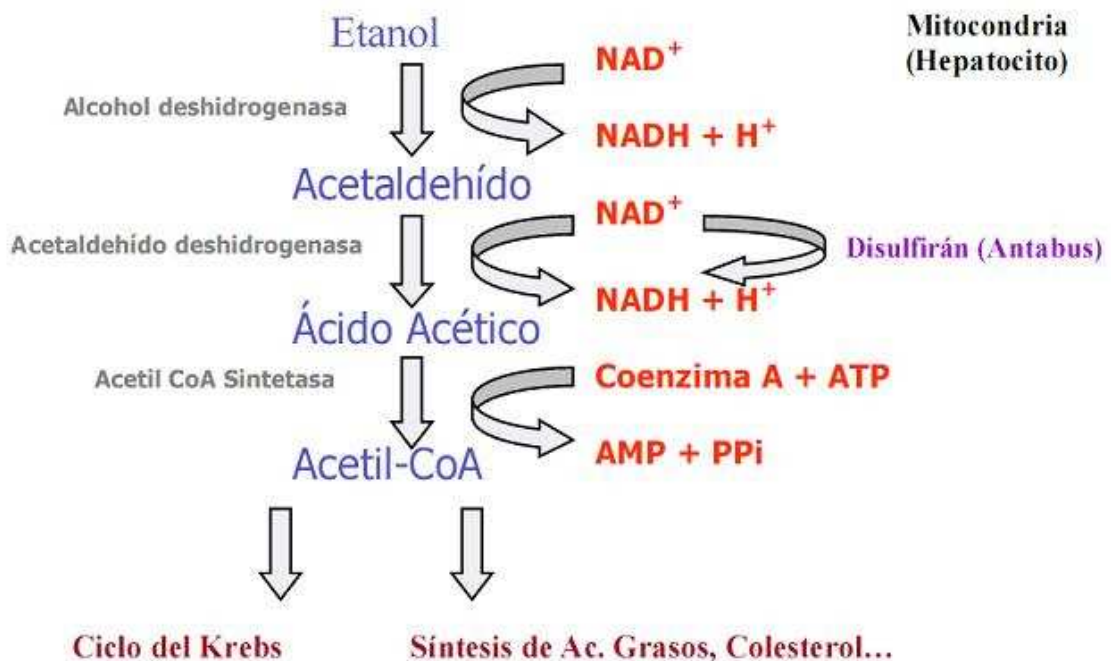
A partir de alcoholemias superiores a 1 gramo/litro aparecen los característicos síntomas y signos de desinhibición mental, agitación, ataxia, disartria y labilidad emocional. Con concentraciones mayores a 2 gramos por litro predominarán la bradipsiquia, el discurso incoherente, la somnolencia y el estupor, aunque en algunos individuos se produce agitación. A partir de 3 gramos por litro se puede dar el coma, la hipotensión y la hipotermia y con alcoholemias de 4 gramos por litro hay riesgo de coma profundo y de parada respiratoria. Como referencia, un hombre de 65Kg, y por lo tanto con aproximadamente 40 litros de agua corporal, si ingiere 30g de etanol padecerá una concentración de 0,75g/l, en sangre(93). El hombre, en comparación con la mujer, con una misma cantidad de alcohol absorbida, alcanza menor concentración en sangre pues el volumen de distribución es mayor(91).

El tercer y último proceso es la eliminación o metabolización, a través del cual el organismo reduce la concentración de alcohol en sangre. Aunque un pequeño porcentaje de alcohol se puede eliminar de manera directa, a través de la respiración, orina o sudor, la mayor parte se realiza en el hígado (95%). El mecanismo implicado globalmente se puede considerar una oxidación, con reducción asociada de la coenzima nicotin-adenin-dinucleotido (NAD), en la

que el alcohol se transforma en agua y gas carbónico, o en ácidos grasos (ilustración 5).

La reacción se puede dividir en tres fases. La primera convierte el alcohol en acetaldehído, que es un subproducto altamente tóxico y un conocido carcinógeno. La segunda que descompone el acetaldehido en acetato, que es una sustancia mucho menos activa y finalmente, la tercera que elimina esta sustancia al trasformarla principalmente en forma de agua o dióxido de carbono (91, 92).

Ilustración 5: Metabolismo alcohólico simplificado



Fuente: Farmacología del Alcohol y sus Interacciones. José Antonio Cuellas Arroyo.
<http://nuevo.alcoholinformate.org.mx/investigaciones.cfm?investigacion=207>

Primera reacción de oxidación.

La primera reacción de oxidación se lleva a cabo fundamentalmente en el citoplasma del hepatocito mediante la acción de la enzima “alcohol deshidrogenasa” (ADH). En mucha menor medida, intervienen también a este nivel el sistema microsómico MEOS del retículo sarcoplásmico y la catalasa de los peroxisomas microsomas (91).

La actividad de la ADH, que también puede encontrarse en menor cantidad en otros puntos del tubo digestivo como el estómago, va a depender fundamentalmente del tipo de isoforma genéticamente determinada, y de la disponibilidad de la coenzima NAD que se reduce en este proceso.

La disponibilidad de esta coenzima es uno de los principales determinantes de la velocidad de metabolización del etanol. Para que se regenere el NADH y se produzca más NAD se necesita que se den una serie de reacciones tales como el paso de piruvato a lactato, de hidroxiacetona a glicerofosfato, de oxalacetato a malato y la biosíntesis de ácidos grasos (ilustración 7). La potenciación de estas reacciones metabólicas debido a la ingesta alcohólica puede provocar algunos desequilibrios metabólicos que se describen más adelante. Cuando estas rutas se ven sobrepasadas por la cuantía de la ingesta de alcohol, la oxidación-regeneración de esta coenzima se producirá también en la cadena respiratoria de la mitocondria (91-94).

El otro determinante de esta reacción es la dotación enzimática. Existen diferentes isoformas y polimorfismos de ADH, cuya prevalencia varía en las diferentes étnias y áreas geográficas. Cada una de ellas con diferentes velocidades de metabolización (95, 96), tienen especial relevancia en la fisiopatología de diversas patologías provocadas por alcohol, que se revisan más adelante.

Segunda oxidación. De acetaldehído a acetato.

El siguiente paso del metabolismo oxidativo del alcohol consiste en el paso de acetaldehído a acetato, catalizado por la aldehído deshidrogenasa. Esta enzima presenta principalmente dos isoformas en relación con el metabolismo del etanol: ALDH1 en el citosol y ALDH2 en la mitocondria. Nuevamente, la eficiencia y velocidad de este proceso vendrá marcado por el tipo de polimorfismo genético heredado por el individuo y por la cantidad de NAD o NADP disponible.

Este proceso, conjuntamente con el anterior, determinará la cantidad de acetaldehído que se genera en cada ingesta de alcohol, que es responsable de muchos de los efectos producidos por las bebidas alcohólicas, que serán repasados más adelante (91, 92).

Tercera fase. Descomposición del acetato.

El acetato producido tras esta reacción puede quedarse en el hígado donde entrará en distintas vías metabólicas o pasar al torrente circulatorio para convertirse posteriormente en acetilcoenzima A y ser utilizado como fuente energética por los diferentes tejidos.

La acetil Coenzima A tiene básicamente tres posibles rutas metabólicas: la biosíntesis de ácidos grasos, la producción de cuerpos cetónicos y el ciclo de Krebs para la producción de energía (94). La formación de ácidos grasos y triglicéridos se producirá fundamentalmente en el hígado o en el tejido adiposo(92, 94). Los cuerpos cetónicos, en cambio, se sintetizarán en el hígado, mientras que el ciclo de Krebs se sustanciará en cualquier tejido, pero principalmente en el hígado y musculatura esquelética, donde producirá ATP, agua y gas carbónico(94).

La oxidación completa implica la liberación de 7Kcal/g. El ritmo de habitual en nuestro medio es de 60-200mg/Kg/hora en función de la dotación y actividad enzimática. En nuestro medio, 30 g de alcohol (2-3 vinos o cervezas) en un individuo de 65Kg tardan en eliminarse 4-6 horas(91, 94).

Ilustración 6: El alcohol en el organismo (94)

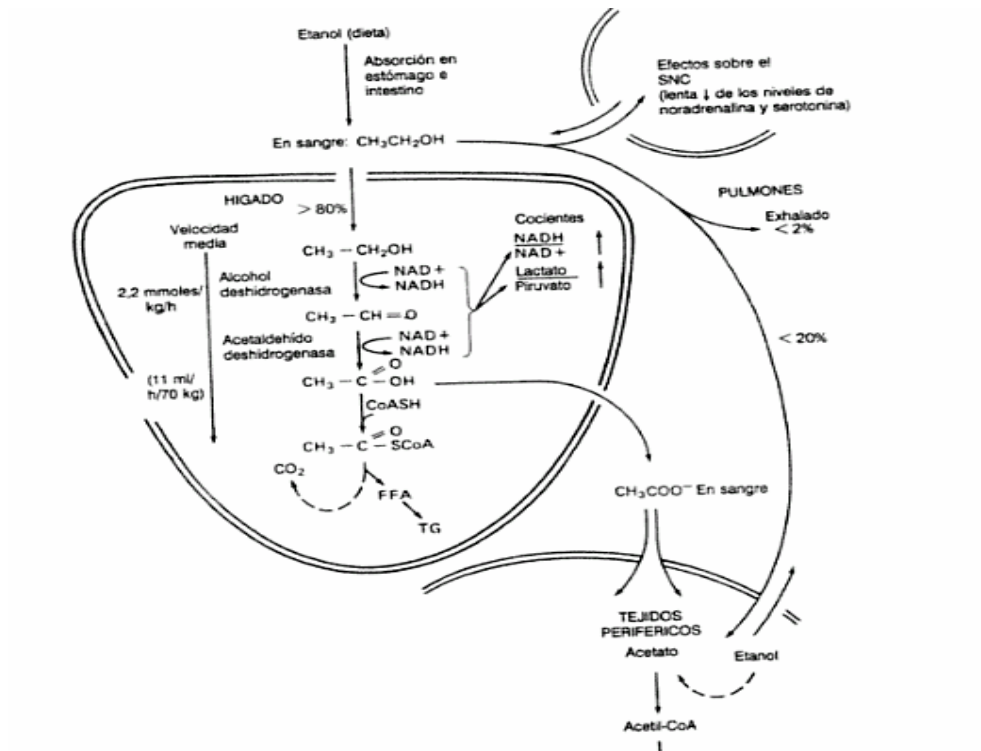
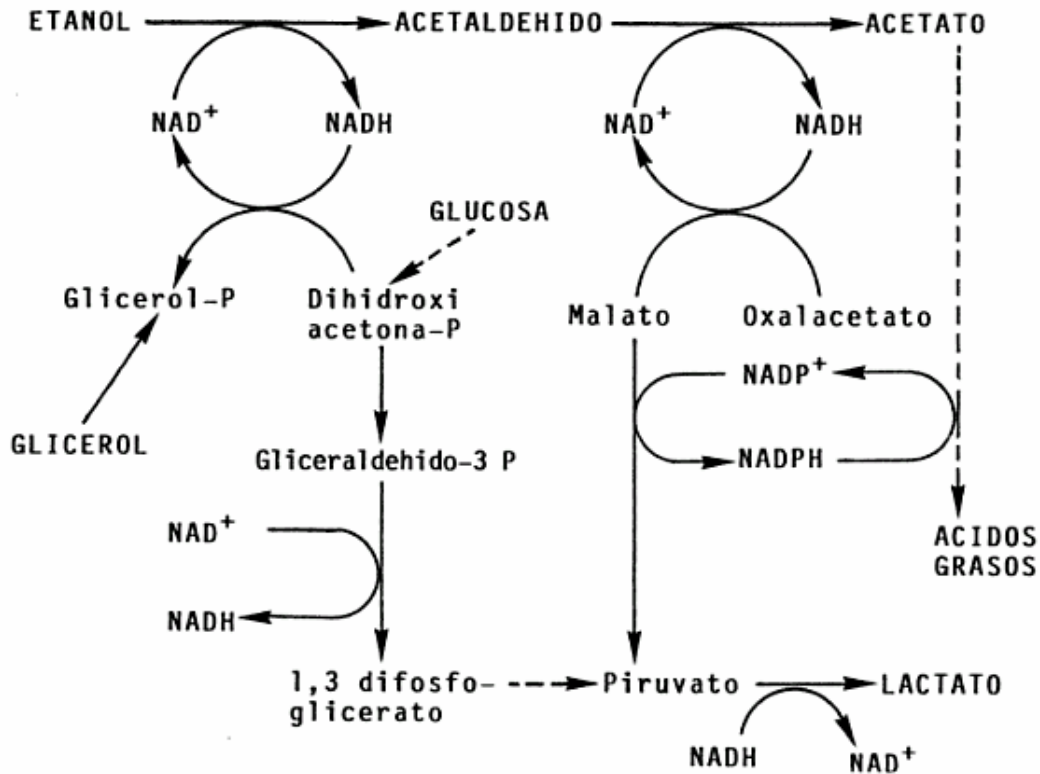


Ilustración 7: Metabolismo alcohólico en el esquema general del metabolismo de la glucosa y ácidos grasos



Fuente: Maria Cascales, Juan Rodés. Hepatología. CSIC, 1990. ISBN 80-00 07043

2.2.5.2. Polimorfismos genéticos y variaciones enzimáticas que influyen en el metabolismo del alcohol.

En relación a la metabolización y eliminación del alcohol es importante resaltar que existen distintos polimorfismos genéticos que codifican distintas potencias o velocidades de acción de las enzimas alcohol y aldehído deshidrogenasas(92). Estas variaciones en la dotación genética se han relacionado con diferentes susceptibilidades al alcohol entre individuos y etnias (95, 96). Goedde y colaboradores encontraron una mayor actividad alcohol deshidrogenasa y menores deficiencias en la actividad aldehído deshidrogenasa en caucasianos y bebedores habituales que en indios americanos y asiáticos (vietnamitas, japoneses, chinos...)(97,98). En relación a esto mismo, sabemos que el género también tiene influencia en los procesos de eliminación del alcohol. Las mujeres tienen una menor actividad alcohol deshidrogenasa, que dificulta su metabolización y favorece su acúmulo en sangre y la aparición efectos de intoxicación etílica(98).

Polimorfismos de la enzima alcohol deshidrogenasa.

En el ser humano se han identificado 7 isoenzimas de alcohol deshidrogenasa. Cada una tiene un papel más o menos preponderante en función de los niveles de pH, del órgano que se exponga al alcohol y de la dotación genética heredada por el individuo. La habitual en caucasianos actúa de forma óptima en un pH entre 10-10,5. La propia de asiáticos, con un metabolismo más rápido, con un pH más ácido de 8,8. Se denominan alcohol deshidrogenasas y se clasifican según muestra la figura (99).

Ilustración 8: Isoenzimas de la alcohol deshidrogenasa (99).

Class	Gene Nomenclature		Protein	K_m mM	V_{max} mln ⁻¹	Tissue
	New	Former				
I	<i>ADH1A</i>	<i>ADH1</i>	α	4.0	30	Liver
	<i>ADH1B*1</i>	<i>ADH2*1</i>	β_1	0.05	4	Liver, Lung
	<i>ADH1B*2</i>	<i>ADH2*2</i>	β_2	0.9	350	
	<i>ADH1B*3</i>	<i>ADH2*3</i>	β_3	40.0	300	
	<i>ADH1C*1</i>	<i>ADH3*1</i>	γ_1	1.0	90	Liver, Stomach
	<i>ADH1C*2</i>	<i>ADH3*2</i>	γ_2	0.6	40	
II	<i>ADH4</i>	<i>ADH4</i>	π	30.0	20	Liver, Cornea
III	<i>ADH5</i>	<i>ADH5</i>	χ	>1,000	100	Most Tissues
IV	<i>ADH7</i>	<i>ADH7</i>	$\sigma(\mu)$	30.0	1,800	Stomach
V	<i>ADH6</i>	<i>ADH6</i>		?	?	Liver, Stomach

NOTE: The *ADH1B* and *ADH1C* genes have several variants with differing levels of enzymatic activity. K_m is a measurement used to describe the activity of an enzyme. It describes the concentration of the substance upon which an enzyme acts that permits half the maximal rate of reaction. It is expressed in units of concentration. V_{max} is a measure of how fast an enzyme can act. It is expressed in units of product formed per time.

Leyenda: Class= clase. Gene nomenclature= Denominación del gen. New, nueva; former antigua. Protein= proteína sintetizada a partir del gen. Km= Cuantificación de la actividad de la enzima. Describe la concentración de alcohol a partir de la cual la enzima actúa a la mitad de su máxima tasa de actividad. Vmax= Velocidad máxima a la cual la enzima puede actuar. Tissue= Tejido, Lung= pulmón, liver=hígado, stomach= estómago

Las del grupo I, ADH1A, ADH1B y ADH1C, son las más frecuentemente implicadas en el metabolismo del alcohol en el hígado. ADH4 parece tener especial relevancia en el caso de grandes ingestas de alcohol. La ADH5 tiene una actividad primordial en el metabolismo del formaldehído pero algunos

investigadores le han otorgado importancia en el primer paso del metabolismo del alcohol. Sobre la ADH6 no hay datos en relación en el organismo humano, y en cuanto a la ADH7 se cree que su principal acción se realiza en las células endoteliales del tracto digestivo alto (99).

La isoforma más estudiada es la ADH1B. Se conocen tres alelos ADH1B*1, ADH1B*2, ADH1B*3 que difieren en su velocidad de metabolización del alcohol y en la concentración de alcohol que precisan para alcanzar su máxima actividad (99).

ADH1B*2 y ADH1B*3 tienen una velocidad de acción mayor que ADH1B*1. Esto se pone especialmente de manifiesto en aquellos homocigotos para ADH1B*1 que mantendrán alcoholemias en sangre de mayor cuantía y durante más tiempo (97,99).

ADH1B*2 es muy frecuente en los países asiáticos donde la tolerancia al alcohol y la incidencia de alcoholismo parecen menores. Sin embargo, es muy infrecuente en Europa, con <4% de individuos siendo portadores de esta variante (97,99). Esto ha sido puesto en relación con los indeseables efectos del acetaldehído que se encuentra más elevados en estos pacientes, que en los que tienen ADH1B*1 cuyo metabolismo del alcohol es más lenta y sostenido (99).

ADH1B*3 no dispone de tanto estudios que valoren su función. Sin embargo, también ha sido relacionada con un metabolismo más rápido del alcohol y por lo tanto con una mayor concentración de acetaldehído y así con una menor incidencia de alcoholismo. Su presencia es especialmente importante en países africanos. En Europa es muy poco prevalente (97,99).

Las isoformas ADH1C también tienen polimorfismos con diferencias en su actividad, pero que sin embargo no son tan marcadas como en el caso de ADH1B. Existen principalmente estudios con respecto a dos formas ADH1C*1 y ADH1C*2. En Asia se ha relacionado ADH1C*1 con ser protector de alcoholismo, pero parece que, al menos en parte, debido a su alta herencia conjuntamente con ADH1B*2. Por el contrario ha sido vinculado a una mayor incidencia de cáncer (99).

Polimorfismos de la enzima acetaldehído deshidrogenasa

En cuanto a la acetaldehído deshidrogenasa, existen fundamentalmente tres isoformas: *ALDH1A1*, *ALDH1B1*, y *ALDH2* (99). La primera actúa en el citosol y las otras dos fundamentalmente en la mitocondria. El metabolismo ideal del acetaldehído sería uno que no permitiera que se alcanzaran concentraciones elevadas en plasma o en los tejidos por su elevada acción tóxica. Incluso mínimas elevaciones de esta sustancia, en individuos con esta actividad enzimática reducida de forma natural o farmacológica, produce síntomas indeseables. De estas enzimas, *ALDH2* es la más relacionada con la oxidación del aldehído que proviene del alcohol. Ejemplo de ello es la acción de su inhibidor, el disulfiram, y el polimorfismo *ALDH2*2*, habitual en Asia, que conllevan una actividad metabólica muy reducida, un acúmulo de acetaldehído y una serie de efectos indeseables que provoca que los individuos no ingieran alcohol (99). Por su parte, es probable que *ALDH1A1*, *ALDH1B1* tengan un papel importante sólo en aquellos individuos que tienen *ALDH2* inactivado, farmacológicamente o por presentar la dotación genética *ALDH2*2* (99,100). Su acción es hasta 100 veces superior a estas dos formas, por lo tanto no se espera que tengan acción relevante cuando la concentración de acetaldehído es baja, como ocurre habitualmente.

Importancia clínica de las diferentes isoformas

Independientemente de los efectos que genera la molécula de alcohol, proporcionales a la ingesta y absorción, la elevación de la concentración de acetaldehído se ha asociado a múltiples patologías y tipos de tumores (97,99,100).

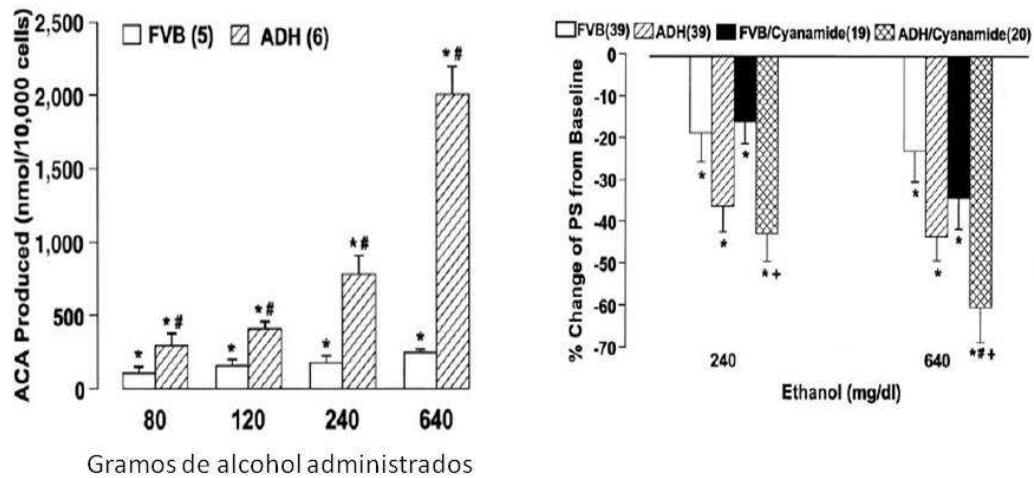
A nivel hepático, la cirrosis se produce con mayor frecuencia en mujeres y varones con niveles de estrógenos más altos, en pacientes en tratamiento con cianamida o disulfiran y en aquellos individuos con una dotación enzimática que favorece el acúmulo de esta sustancia. Fundamentalmente: *ALDH2*2*, *ADH 2*2* y *ADH3*1* (100). De forma similar, esta última forma, *ADH3*1* se ha relacionado con la inflamación de células acinares y con eventos de pancreatitis (100).

En relación con un posible efecto carcinogénico, se comprobó que el alelo ADH3*1 era más frecuente en caucasianos con cáncer orofaríngeo, y el alelo ALDH2*2 entre los individuos que padecían tumores del tracto digestivo y respiratorio que en aquellos alcohólicos sin patología oncológica (100). En relación con esto, una elevada asociación en asiáticos de ADH 2*1 con ALDH2*2, probablemente estuvo detrás de que esta forma, no vinculada con acúmulo de acetaldehído, fuera relacionada con el cáncer de esófago (100).

Con menos evidencia disponible que en tumores y hepatopatía, existen datos que relacionan el acúmulo de acetaldehído y determinadas dotaciones enzimáticas con el síndrome alcohólico fetal, la patología gástrica y el daño cerebral. La escasa evidencia disponible relacionada con la patología cardíaca se analizará más detenidamente en el apartado de los mecanismos del daño cardíaco por alcohol.

Un trabajo, especialmente interesante a este respecto es el de Jinhon Duan publicado en *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (101). Este autor pudo comprobar cómo los miocardiocitos de ratones transgénicos, con una mayor actividad alcohol deshidrogenasa, sufrían una mayor depresión de la función contráctil tras la infusión de alcohol en comparación con los no modificados genéticamente (ilustración 9). El mecanismo por el cual se producía no se pudo aclarar, pero de nuevo, la acumulación de acetaldehído volvió a relacionarse con el daño orgánico y funcional. En este caso a nivel cardíaco(101).

Ilustración 9: Efectos de la dotación enzimática de alcohol deshidrogenasa y los niveles de acetaldehído en la contractilidad de los miocardiocitos(101)



FVB: Ratones no transgénicos

ADH: Ratones con actividad alcohol deshidrogenasa aumentada

Cyanamida: Inhibidor de la aldehído deshidrogenasa

ACA produced: Niveles de acetaldehído producidos

% Change of PS: Cambios en la velocidad pico de acortamiento de los miocitos tras ingesta de alcohol

En contraposición con estos efectos negativos del acúmulo de acetaldehído, existe un cierto consenso en cuanto a su capacidad para reducir la tasa o incidencia de alcoholismo.

ALDH2*2, ADH 2*2 y ADH3*1 han sido reconocidos como alelos protectores contra la dependencia alcohólica y son más prevalentes en cohortes y poblaciones con menor tasa de alcoholismo. Los síntomas desagradables que provoca la acumulación de acetaldehído podrían ser los responsables de un condicionamiento psicológico negativo en contra de la ingesta de esta sustancia. Se han reconocido efectos coercitivos de tipo periférico derivados fundamentalmente de una reacción vasodilatación y alérgica como palpitaciones, rubor, calor y broncoconstricción, y efectos seguramente centrales, como la cefalea y la náusea.

Los mecanismos implicados han sido:

- Liberación de prostaglandinas tanto a nivel central como periférico. El bloqueo con indometacina o aspirina redujo el flushing facial y las crisis asmáticas.
- Liberación de histamina. El tratamiento con antihistamínicos-H1 parece haber reducido tanto la vasodilatación como la broncoconstricción en algunos modelos experimentales.
- Aumento de la concentración de bradiquininas, con comportamiento vasodilatador.
- Liberación de norepinefrina y epinefrina por terminales nerviosas cardíacas y médula adrenal, que pudiera estar en relación con la vasodilatación producida por otras sustancias. El tratamiento con propanolol parece disminuir el flushing, taquicardia y palpitaciones.

Sin embargo, parece que entre todos estos mecanismos del acetaldehído también debería incluirse un efecto opioide euforizante. Antagonistas como la naloxona y nalterene han sido empleados como tratamiento del alcoholismo y del flushing con cierta eficacia. Algunas familias con mayor elevada incidencia de alcoholismo tenían cierto grado de flushing asociado, que parece les aportaba cierto grado de satisfacción. Si ambos fenómenos se confirman, sería congruente con la existencia en el ser humano de un efecto reforzador de la conducta alcohólica, al menos a dosis no tan elevadas.

Sin embargo, las variaciones en la sensibilidad o la tolerancia al alcohol no sólo se relacionan únicamente con las dotaciones enzimáticas de cada individuo. El volumen de distribución del alcohol en el organismo es un factor decisivo en este aspecto (96). Las mujeres, con mayor proporción de volumen de grasa que los varones, los ancianos, con menor grado de hidratación, y las personas con un menor índice de masa corporal, alcanzarán con mayor facilidad unas alcoholemias mayores(96). Esto ocasionará que una misma cantidad de alcohol les provoque más efectos indeseables que a los varones jóvenes, más hidratados, y a individuos de mayor embergadura, al fin y al cabo tienen un mayor volumen para distribuir el alcohol. Finalmente, y en relación a esto, conviene describir la existencia de una vía secundaria de eliminación en los

microsomas que se denomina MEOS (microsomal ethanol-oxidating system), que también lleva asociado la reducción de la coenzima NAD y que se corresponde con la actividad del citocromo p450 hepático(96). Es de menor eficiencia, pero puede aumentar su actividad con el alcoholismo crónico, y se ha interpretado como otra de las posibles causas de la mejor capacidad oxidativa encontrada en los bebedores crónicos.

2.2.5.3. Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano.

Aportación calórica

El vino y las bebidas alcohólicas aportan una cantidad nada despreciable de calorías. Un gramo de alcohol proporciona más calorías (7 cal) que un gramo de proteína o de hidratos de carbono (4cal) y menos que un gramo de grasas (9 cal)(96). El cálculo energético de una bebida se hace mediante la fórmula $7\text{cal/g} \times 0,8 \text{ g/ml} \times \text{Vol alcohol en ml}$ (91, 96). A parte hay que añadir el resto de nutrientes (proteínas o glúcidos) que tenga la bebida alcohólica. Los vinos de mesa tienen por ejemplo un 1% de azúcares aproximadamente. Los vinos dulces 50g por litro de azúcar(91). A diferencia del resto de nutrientes, el alcohol no aporta nutrientes como los hidratos de carbono, proteínas o grasas. Los subproductos del metabolismo del alcohol pueden generar ácidos grasos que se quedan en el hígado o circulan en sangre, y los iones hidrógeno que se producen en el paso a acetaldehído y acetato sirve para asociar ácidos grasos en triglicéridos(94).

2.2.5.4. Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano.

Interferencia con otras rutas metabólicas.

La ingestión de cantidades importantes de alcohol ocasiona interferencias con otras rutas metabólicas, debido fundamentalmente a la elevación de la producción de NADH en detrimento de NAD(96). El redireccionamiento de la actividad enzimática hacia el catabolismo del alcohol favorece la hiperlipidemia, la hiperuricemia y la elevación del ácido láctico, además de una interferencia del metabolismo glucídico(92).

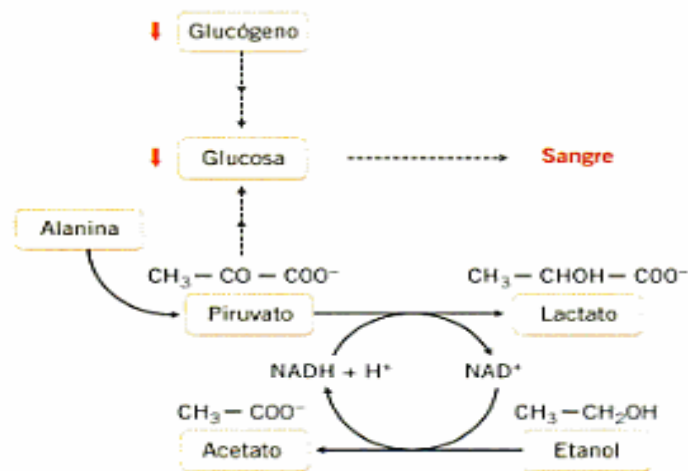
Hiperlactacidemia e hiperuricemia.

Al elevarse la concentración de NADH por la acción de la alcohol y aldehido deshidrogenasa, se favorece la formación de ácido láctico a partir de piruvato por la gracias a la lactato deshidrogenasa(102). Esto puede tener dos consecuencias fundamentalmente. Por una lado la acidosis láctica y por otro el aumento de los niveles de ácido úrico en plasma pues a nivel renal compiten y se favorece la eliminación de láctico en perjuicio de este último(92).

Acción hipoglucemiante.

Este mismo aumento del lactato en detrimento del pirúvico o piruvato por exceso de NADH interfiere en la formación de glucosa por neoglucogénesis(102). En condiciones normales la alanina tras su conversión en ácido pirúvico inicia la síntesis de glucosa y posteriormente glucógeno. Si por la presencia de etanol, el ciclo vira en favor de la producción de lactato para favorecer el metabolismo del alcohol, los niveles de glucosa en sangre disminuyen(102) (ilustración 10). Esto además se puede agravar si existe malnutrición o si hay además el ayuno tras la postingesta de alcohol, pues se favorece el agotamiento del glucógeno tras glucogenolisis hepática. Las 6-24 horas posteriores a una ingesta excesiva son un periodo de riesgo de accidentes hipoglucémicos (96). Además, parece que el consumo alcohólico podría interferir en el metabolismo de la glucosa y en la captación de glucosa por el músculo esquelético(92, 102).

Ilustración 10: Procesos del metabolismo alcohólico en el ser humano. Interferencia con otras rutas metabólicas (92)

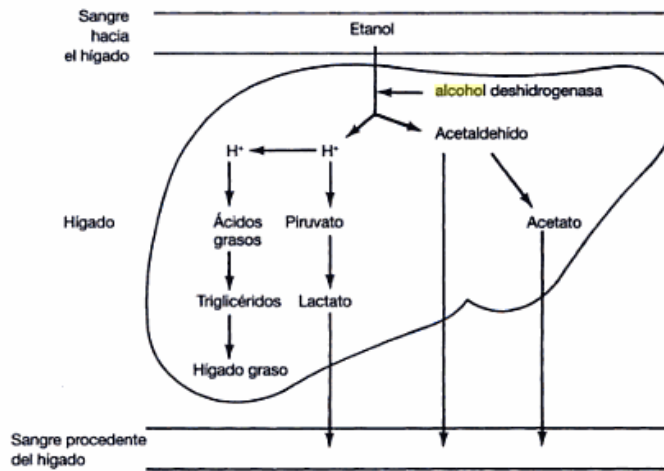


Acción hiperlipemiante.

El consumo de alcohol también modifica el metabolismo de los lípidos(102). Esto es debido a que el acetil CoA, aunque normalmente entra con facilidad en la ruta metabólica del ciclo de Krebs para producir energía, cuando aparece en exceso, por ejemplo tras una ingesta alcohólica, se deriva hacia las vías metabólicas de los ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

A este hecho se une el aumento de la concentración de NADH debido al incremento de su producción en el metabolismo de alcohol. Esta molécula, que tiene una actividad inhibitoria de múltiples enzimas del ciclo de Krebs, provocará el redireccionamiento del acetato hacia la vía de producción de ácidos grasos, que se verán claramente aumentados tras la ingesta alcohólica(102). Los ácidos grasos tenderán a unirse al glicerolfosfato, también en cantidades aumentadas por la presencia del NADH, y así se formarán los triglicéridos, que se suelen encontrar aumentados en plasma tras las ingestas alcohólicas. En exceso y mantenido en el tiempo, provocará su acumulo en el hígado y favorecerá la conocida esteatosis hepática. La inducción de hipertrigliceridemia por otro lado aumenta los niveles circulantes de colesterol LDL y HDL, aunque parece que afectando de manera diferente a las distintas subfracciones, sube por ejemplo HDL 3 y no HDL2. (92)

Ilustración 11: Esquema simplificado del proceso del metabolismo alcohólico en el ser humano (102)



2.3. Epidemiología e historia del consumo de bebidas alcohólicas

2.3.1. Epidemiología del consumo mundial de bebidas alcohólicas.

El consumo de alcohol es un fenómeno global que se ha extendido a nivel mundial y por prácticamente todas las culturas. Aunque la elaboración de ciertas bebidas forma parte de la riqueza cultural de algunas sociedades, su ingesta descontrolada ha sido reconocida como un importante factor negativo para el desarrollo tanto de las personas como de los estados (66).

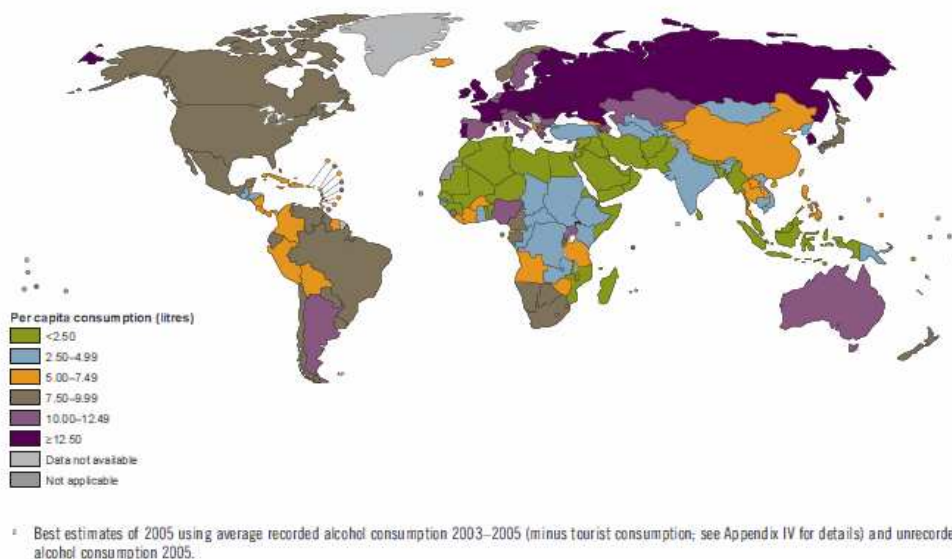
Por estos motivos y para conseguir un control de la ingesta se han involucrado tanto gobiernos como organismos internacionales. Desde el año 1976 la OMS ha hecho un esfuerzo por documentar y cuantificar el hábito alcohólico tanto a nivel global como local en cada estado. Los datos se recogen periódicamente y se publican en el documento "Global status report on alcohol and health", que es el resultado del análisis de encuestas realizadas desde el año 1996 (66).

Aunque a nivel mundial la gran mayoría de la población adulta es abstemia o ingiere alcohol en cantidades leves o moderadas, la OMS advierte que el consumo alcohólico excesivo se ha convertido en un problema sanitario de primer orden a nivel global(66). En 2004 se estimó que el 3,8% de las muertes en el mundo eran atribuibles a la ingesta de alcohol, con una importancia

mucho mayor entre los varones (6,2%) que en las mujeres (1,1%)(66). Estas diferencias de género se han puesto en relación con un mayor volumen total ingerido y con una mayor incidencia de consumo excesivo episódico entre los varones. En estos, el consumo excesivo de alcohol constituyó en el principal factor de riesgo de muerte entre los 15 y 59 años(66).

La última cuantificación del consumo medio de alcohol a nivel mundial fue realizada en 2005, y la situó en 6,15 litros por persona y año(66). Una proporción importante, el 28,6%, se correspondió con alcohol de procedencia ilegal, que representa un riesgo sobreañadido para la salud en relación con posibles efectos tóxicos adicionales. Aproximadamente 4,5 litros por persona y año sería la cuantía de alcohol ingerido de forma legal o grabada con tasas(66).

El análisis del consumo de alcohol por área geográfica mostró una gran variabilidad. Los niveles más elevados se encontraron en países del hemisferio norte, con un poder adquisitivo generalmente mayor (ilustración 12). En el hemisferio sur destacaron las cuantías ingeridas en Argentina, Nueva Zelanda y Australia. Europa tuvo el consumo por persona más alto en el mundo, con una cifra en torno a 9,5 litros anuales, que además ha seguido una evolución prácticamente estable desde 1990. Los consumos más modestos se apreciaron en regiones de cultura islámica del área este del Mediterráneo, África septentrional, sur de Asia e islas del Pacífico o mar de India(66).

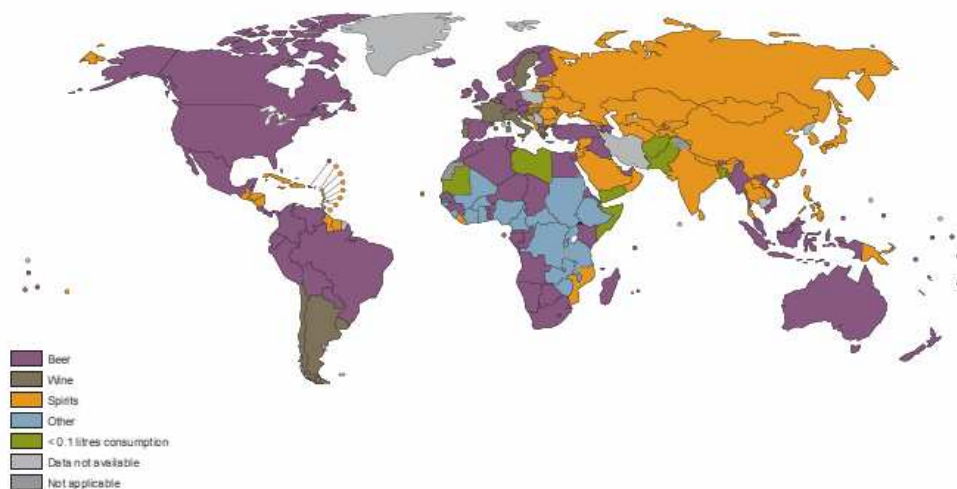
Ilustración 12: Consumo de alcohol en litros per cápita a nivel mundial en 2005(66)

En cuanto al consumo de alcohol no sometido a controles gubernamentales, en números absolutos también resultó mayor en los países con un consumo total elevado. Sin embargo, cabe destacar que su importancia relativa fue mayor en regiones económicamente deprimidas, en probable relación con una producción doméstica o ilegal. En los países al este del mar Mediterráneo y del sudeste asiático, de cultura islámica, representó el 56% y el 69% respectivamente del total de alcohol consumido (66).

La OMS encontró también diferencias regionales en cuanto a la ingesta de los diferentes tipos de bebida. En números absolutos, las bebidas destiladas son el tipo de ingesta alcohólica más importante. Representan el 47% de la cantidad total de alcohol consumido, mientras que la cerveza es responsable del 36% y el vino del 9%(66). Otros productos alcohólicos no clasificables supusieron el 10%, principalmente en regiones africanas o del este del mediterráneo. Los destilados son los productos más ingeridos en términos absolutos en los países del este de Europa y Asia (ilustración 13). El vino es la principal bebida alcohólica en algunos países europeos, en Argentina y Chile. La cerveza tiene

especial importancia en América del norte y en Europa central y septentrional. Sin embargo, los patrones están cambiando y países tradicionalmente vitivinícolas como España han virado hacia un consumo mayor de cerveza y estados como el Sueco tradicionalmente cerveceros son ahora consumidores principalmente de vino(66).

Ilustración 13: Consumo de alcohol diferenciado por tipo de bebidas a nivel mundial en 2005(66)



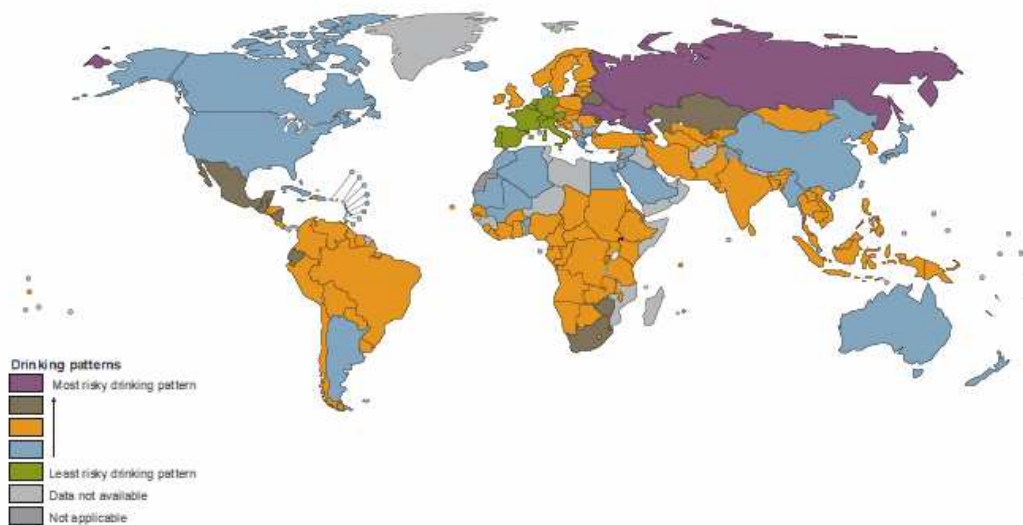
* Best estimates of 2005 using average recorded alcohol consumption 2003–2005 (minus tourist consumption; see Appendix IV for details). In countries marked in green, per capita alcohol consumption is less than 0.1 litre of pure alcohol and no data is available for countries marked in light grey.

Leyenda: Beer, morado:cerveza. Wine,Marrón: vino. Spirits, amarillo: destilados. Other, azul: otras bebidas.

En cuanto a los patrones de consumo, la OMS estimó en 2004 que el 45 % de la población mundial no había consumido alcohol nunca (35% de los varones y 55% de las mujeres) y que un 13% no lo habían hecho en el último año(66). Esto supone que más de la mitad del planeta no tiene hábito alcohólico o es abstemia. Por el contrario los episodios de consumo excesivo esporádico (>60gr), que es considerado como un patrón de especial riesgo para la salud, se dió en el 11% de los bebedores de alcohol, siendo cuatro veces más importante en varones que en mujeres(66). Este patrón no guardó relación con los niveles medios de consumo en cada país, siendo frecuente por ejemplo en Brasil o Sudáfrica y en cambio muy bajo en Francia. Profundizando en la influencia que tienen los distintos tipos de consumo sobre la salud, la OMS creó

en el año 2000 una escala de consumo de riesgo para la salud(66). Engloba varios parámetros y tiene en cuenta varios factores como: la ingesta máxima por individuo, la proporción de borracheras por consumo, la regularidad de la ingesta y si se realizaba en lugares públicos o acompañando o no a las comidas. En el año 2005, esta escala situó a España y a los países de nuestro entorno europeo dentro del patrón de menor riesgo (ilustración 14). A modo centrífugo, este patrón se convertía progresivamente en menos saludable según se exploraban los hábitos de los países hacia el este europeo. La incidencia más alta de patrón de alto riesgo se encontró en la Federación Rusa y Ucrania. En el continente americano tanto EEUU como Canadá y Argentina mostraron un patrón intermedio-bajo, siendo los países de menor riesgo dentro de su entorno. En Méjico y países centroamericanos se documentaron los patrones de mayor riesgo(66).

Ilustración 14: Consumo de alcohol según patrones de riesgo de la OMS a nivel mundial en 2005(66)

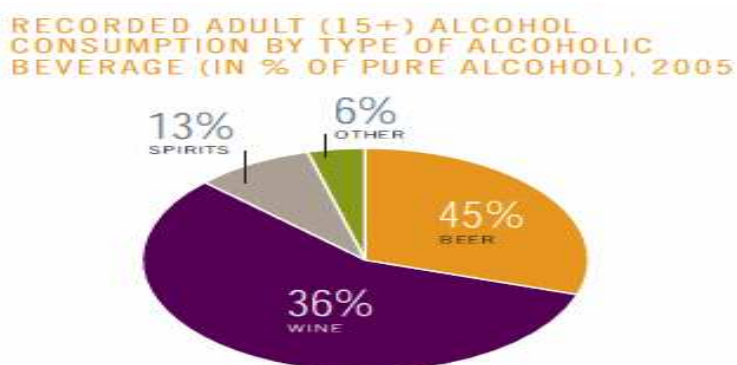


Leyenda: Most risky: alto riesgo, Verde: Bajo riesgo. Entre medias gradualmente colores representando riesgos intermedios. Gris: datos no válidos

2.3.1.2 Epidemiología del consumo de bebidas alcohólicas en España.

En el caso concreto de España el documento de la OMS refleja un consumo medio de 11,6 litros por persona y año, de los cuales 1,4 litros correspondía a consumo de alcohol no regulado por el gobierno. La bebida más consumida es la cerveza, abarcando un 45% del total del alcohol consumido. El 36% se corresponde con vino y el 13% con destilados (ilustración 15). Se estima que el 45% de la población española es abstinerente y que el 27% no ha consumido alcohol en los últimos años. Se desconoce el porcentaje de consumidores severos episódicos. Sin embargo, el patrón de consumo del país se considera que es de bajo riesgo, y que las enfermedades atribuibles directamente al alcohol representaban únicamente el 1,07% en varones y el 0,17% en mujeres. Las principales causas de muerte relacionadas con el consumo de alcohol fueron los accidentes de tráfico seguidos de la cirrosis hepática(66).

Ilustración 15: Consumo de alcohol en España. Distribución de la cantidad de etanol consumida por tipo de bebidas(66)



Leyenda: Wine: vino, Spirits: destilados. Beer: cervezas. Other: otros

2.3.2. Fundamentos de la popularidad del consumo alcohólico.

2.3.2.1. Historia y razones de la popularidad del consumo de bebidas alcohólicas fermentadas. Entre la realidad y el mito.

La popularidad de las bebidas alcohólicas reflejada en los datos anteriormente descritos es un hecho reconocible en la humanidad desde tiempos inmemoriales(67). Las primeras referencias escritas que relatan a un ser

humano consumiendo bebidas alcohólicas, en concreto vino, pertenecen probablemente a la mitología y datan de tiempos del Antiguo Testamento. En el capítulo 9 del libro del Génesis se narra la supuesta “primera borrachera” de la humanidad y las consecuencias que padeció el supuesto primer afectado de la historia, Noé, viticultor y gran consumidor de vino(103).

Ilustración 16: La borrachera de Noé. Bellini



Fuera de este relato, que probablemente pertenece al mito, no es posible saber quiénes fueron los primeros viticultores y consumidores de alcohol en el mundo (68).

Originalmente el término alcohol daba nombre a un polvo utilizado como cosmético y antiséptico, que provenía de la sublimación del mineral Stibnita que producía sulfito de antimonio. La palabra proviene del árabe كحل (*al-kuḥl*) y significa “poder para los ojos”, que describe su utilidad como cosmético(68).

Posteriormente, cuando la sublimación y la destilación se empezaron a utilizar para la producción de otras sustancias, la palabra tomó el significado de “el espíritu”. Esta acepción parece reflejar la acción de la destilación, que para los alquimistas no era otra que la extracción de una esencia, el alma o de una sustancia mezclada con otra. Por este motivo, hasta los siglos XVI-XVII, este nombre sirvió para denominar cualquier producto obtenido por destilación. Fue muy posteriormente cuando se produjo su restricción a la sustancia o espíritu obtenido del vino(68).

Sin embargo, el conocimiento y empleo del alcohol etílico apareció mucho antes. Existen escritos que describen cómo numerosas civilizaciones entre los años 3000 y 2000 antes de Cristo usaban ya esta sustancia con fines medicinales, sociales, religiosos o recreacionales(68). A pesar de esto, algunos autores defienden que el primer contacto del ser humano con esta sustancia debió ser mucho antes. La creación del primer vino pudo producirse en el Neolítico, cuando el ser humano pasó de una vida nómada y cazadora a otra sedentaria y recolectora(68). Estos cambios de costumbres trajeron el cultivo y domesticación de vegetales y frutos. Probablemente, el almacenamiento de los mismos favoreció la aparición de fermentaciones espontáneas y así, de los primeros vinos o bebidas alcohólicas. Como prueba de esta antigüedad en el uso del vino, se han encontrado restos arqueológicos que serían coherentes con el cultivo la vid entre el séptimo y sexto milenio antes de Cristo, en la zona que se ubica entre el mar Caspio y el mar Negro, en las actuales Armenia y Georgia. En estas áreas geográficas, y en el Mediterráneo, tras los cambios climáticos, y con el fin de la era glacial, se dieron algunas de las condiciones ambientales más favorables en el planeta para el crecimiento y desarrollo de este árbol(67, 68).

Para entender la importancia que adquieren las bebidas alcohólicas en nuestra cultura occidental hay que hacer especial hincapié en la tradición grecorromana y judeocristiana. Los ritos en favor del dios Dionisos o Baco, dios del vino griego asimilado por los romanos, fueron paulatinamente incorporados y asimilados por la cultura judeocristiana a través de celebraciones como el Yon Kippur y la Pascua(67).

La tragedia “Las Bacantes” de Eurípides narra la vida de este dios aglutinador de culturas. En ella, y utilizando la mitología, se explica indirectamente el posible origen y difusión de la cepa de vid vinífera, que no era autóctona de Europa y sí como decimos de tierras de Armenia, Georgia y Próximo Oriente. En esta obra clásica, el dios del vino, Dionisos, se presenta con las siguientes palabras: “Vengo de Lidia y Frigia, comarcas inundadas por el sol de Persia, de las ciudades fortificadas de Bactriana, del temible país de Media, y he atravesado toda la Arabia Feliz y toda la costa Menor”.

En definitiva, Dyonisos según la leyenda y al igual que la vid vinífera según los restos arqueológicos, a pesar de nacer u originarse en Asia, emigró e hizo su vida en Europa, donde se estableció y extendió (67). Parece por lo tanto que este mito mantiene su vigencia ya que, como hemos mostrado anteriormente, en Europa se da el consumo más alto de alcohol en la actualidad(66).

Sin embargo, el mito no sólo explica bien el origen de la vid, también dibuja a la perfección algunas de las características más apreciadas por los consumidores de alcohol. Dionysos era, según la mitología, hijo de Zeus y de una joven princesa llamada Semelé. Fue concebido fruto de una relación extraconyugal en la que Zeus abusó de la fuerza en una de sus numerosas aventuras amorosas. La leyenda cuenta que Hera, mujer de Zeus, planeó el asesinato de la madre y del hijo ilegítimo. Milagrosamente el niño no murió. Fue cubierto por hiedras que crecieron del suelo para resguardarlo hasta que Zeus lo sacó del vientre de la madre para terminar de concebirlo en su pierna. Una vez nacido fue enviado a las tierras lejanas de Lidia y Frigia para que Hera no lo encontrara. Allí fue criado bajo la protección de la diosa Cibele e instruido por mujeres agricultoras que le enseñaron todos los secretos del cultivo de la viña y del vino. Pasado un tiempo, Dyonisos decidió defender a Hera, que había sido hecha prisionera de su hijo Hefastos. Basándose en su conocimiento de los secretos del vino, Dyonisos emborrachó a Hefastos para que mansamente siguiera todos sus consejos, en concreto liberar a Hera. Al final, tras ganarse el afecto de la diosa, Dyonisos consiguió conquistar un lugar en el Olimpo y fue seguido como el dios que concilia a los contrarios(67).

Esta tragedia o leyenda no sólo emparenta muy bien con lo que se cree que fue el origen y difusión del vino, sino que retrata algunos de los aspectos que explican la relación que tiene el ser humano con el vino y las bebidas alcohólicas. En "Las Bacantes" podemos leer "Tanto al rico en su opulencia, como al pobre, Dyonisos ofrece las delicias del vino que quita las penas" y "él ha dado a los mortales las viñas que alivian sus pesares"(67)

Los seguidores de Dyonisos o Baco fueron creciendo progresivamente en la Antigüedad. Se reunían alrededor de rituales en los que se portaban bastones de pino, unidos o no a piñas, que a día de hoy todavía se encuentran en

algunas tabernas. Además, cargaban con falos tallados en sarmientos y cestas de higos, como invocación de la procreación y del renacimiento tras la muerte. En las celebraciones se organizaban recitales de poesía, coros y danzas en los que se representaba a mujeres que querían ser poseídas por Dionisos, pero que sufrían siempre el rechazo de este dios que aborrecía el acto carnal y que le bastaba con poseer el sentimiento favorable de las ellas(67).

El cristianismo, cuyo desarrollo es indisociable del Imperio romano, asimiló numerosos símbolos y ritos báquicos, eliminando otros por las connotaciones desvergonzantes que llevaban asociadas, generalmente la participación de mujeres en los cultos. En palabras de Mauricio Wiesenthal “La significación de la eucaristía es un tema complejo, pero el vino de la comunión ha sido siempre tan necesario en una asamblea de cristianos como la presencia de un sacerdote“ (67). Probablemente gracias a este lugar vital que ha ocupado en las prácticas religiosas, y a los efectos generados sobre el estado de ánimo, el consumo del vino ha subsistido hasta nuestros días, sobreponiéndose incluso a la caída de culturas e imperios.

Antes, los romanos, cuya expansión coincidió con el declive de Grecia, habían incorporado los dioses griegos a su cultura. Dioniso se convirtió en Baco y no fue sólo el dios del vino, sino un salvador. Su culto se extendió sobre todo entre mujeres, esclavos y pobres, lo que provocó que los emperadores intentaran prohibirlo sin demasiado éxito. En su extensión por la Europa interior y la península ibérica, el Imperio romano usó los cursos de los grandes ríos como el Rin, el Ebro, el Duero, el Tajo, viajando con ellos sus viñas, que eran plantadas en sus territorios. De esa época datan los primeros viñedos de denominaciones de origen en España, Ribera del Duero o Rueda y los cultivos en los flancos del Rin(67, 68).

En la Edad Media la cultura del vino pasó a ser patrimonio de la Iglesia en nuestro país. Las rutas de peregrinación, como el Camino de Santiago, supusieron un motor para su extensión y viñedos gallegos, navarros o riojanos tienen su origen en esta época. Para el hombre medieval, el vino o la cerveza no eran un lujo, eran una necesidad. Las ciudades ofrecían un agua impura y con frecuencia peligrosa. Al desempeñar el papel de antiséptico, el vino fue un

elemento importante de la rudimentaria medicina de la época. Se mezclaba con el agua para hacerla bebible. Pocas veces se tomaba agua pura, al menos en las ciudades. La demanda de vinos de consumo diario ocupó a los viticultores y bodegueros durante muchos siglos y los ríos se convirtieron en importantes rutas comerciales. Poco a poco su consumo fue extendiéndose en la población, y sólo fue frenado en Europa con la llegada de las guerras del s.XIX y s.XX que provocó su desarrollo en Norteamérica y América del Sur(67, 68).

La cerveza por su parte es una bebida también íntimamente ligada a nuestra civilización. Algunos estudios aseguran que era consumida por los pueblos de Mesopotamia y Sumeria en el año 10.000 a.C y de Babilonia en el 6.000 a.C(68). En Chipre un grupo de arqueólogos de la Universidad de Manchester encontraron una cervecería de más de 3500 años de antigüedad, que probablemente utilizaba uvas e higos para producir diferentes tipos de sabores. En culturas menos cercanas como la china y las americanas precolombinas de América central, donde se utilizaba maíz como materia prima, también estuvo presente(68).

Sin embargo, por todos es conocido que la principal fuente de elaboración de la cerveza actual es la cebada; que es empleada por el ser humano con fines nutricionales desde aproximadamente el año 3000 a.C(68). Como la cebada crece y se desarrolla con más facilidad que la uva en los climas fríos, la cerveza ganó espacio al vino en los países del norte de Europa y de clima frío continental. Esta tradición parece haberse mantenido hasta la actualidad, y países como Alemania, Holanda e Inglaterra tienen en la cerveza, además de un eje central de sus culturas, una industria productora potente. Hasta el año 1400, los ingredientes de la cerveza eran la cebada malteada, el agua y la levadura. Su aspecto era turbio y contenía muchas proteínas e hidratos de carbono, lo cual la convertía en una bebida muy nutritiva, que consumían tanto los campesinos como la nobleza (67). A partir del siglo XV se cree que los mercaderes de Flandes y Holanda introdujeron el lúpulo en su elaboración, que aportó el sabor amargo. La variedad que contenía lúpulo se denominó "cerveza" y la que carecía de este ingrediente, "ale". La nueva variedad con lúpulo se hizo tan popular que a partir del siglo XVIII todas las cervezas se

fabricaban con este componente. En la Edad Media, los monjes europeos salvaguardaron el saber literario y científico, así como el arte de la elaboración de la cerveza(67). Ellos refinaron el proceso prácticamente hasta la perfección e institucionalizaron el uso del lúpulo por su sabor y sus propiedades como conservante. La levadura usada era de origen natural y procedía del aire y del propio medio ambiente. Actualmente, según el tipo de cerveza que se elabore, se usan dos tipos de levadura: la *Saccharomyces cerevisiae* y la *S. carlsbergensis*(67, 88). La primera se describe como una levadura de "fermentación alta" ya que flota en la superficie del mosto. Se usa para elaborar cervezas más oscuras como la "Bitter" inglesa, mientras que las cervezas rubias continentales se fabrican con *S.carlsbergensis*, que es una levadura de fermentación baja.

2.3.2.1. Historia del consumo de bebidas alcohólicas destiladas o licores.

Como explica David Zurdo en "El libro de los licores de España", la preparación y consumo de los licores son hechos que se sitúan próximos a la magia o la alquimia. Durante mucho tiempo estas bebidas alcohólicas fueron consideradas sustancias con poderes especiales, capaces de alterar el estado de ánimo, estimular la imaginación y dar placer y alegría (69). Sin embargo, extrayendo estas connotaciones casi místicas, el diccionario español define a los licores o los agua-vitae, como bebidas espirituosas, obtenidas por destilación y maceración, y que aunque pueden ser el resultado de la mezcla de diversas sustancias como azúcar, aromas y esencias, su componente principal es el alcohol(69).

No existen datos que respalden que, en el mundo clásico, griego o romano, se elaborasen bebidas espirituosas de alta gradación. La destilación fue una técnica relativamente desconocida en Europa hasta fines del siglo XVI(69). En un principio, los licores se obtenían por fermentación y por lo tanto no superaban nunca los 10°.

La palabra «alambique», que designa al instrumento utilizado para la destilación de alcohol, es de origen árabe por lo que es probable que fueran los

alquimistas del próximo oriente durante el siglo X los verdaderos descubridores de la destilación del alcohol. Abul Kasim, médico musulmán, es el reconocido primer productor de destilados a partir del vino, que sin embargo tenían un fin principalmente cosmético, y eran aderezados principalmente de rosas y otras flores. Sin embargo, en el antiguo Egipto se describe una técnica similar utilizada por una judía llamada Maria, que hacía los famosos “baños Maria” y en el siglo III Zósimo parece que ya empleaba utensilios similares a los alambiques(69).

Su empleo y descripción en Europa no se hizo hasta el siglo XI en la escuela médica de Salerno en Italia. Allí fue donde las bebidas destiladas de alta gradación se comenzaron a denominar como “espirituosas” por ser extraídas del “alma o esencia” del vino(68). Sin embargo, no fue hasta el siglo XV cuando este proceso se perfeccionó y permitió conseguir bebidas con una graduación cercana a 50°, que eran utilizadas principalmente como analgésicos o anestésicos para intervenciones quirúrgicas. Hasta entonces las bebidas alcohólicas, que eran popularmente utilizadas en numerosos ritos paganos o religiosos, tenían como máximo 14° de alcohol(69).

Su producción se centralizó principalmente en las abadías donde los monjes los producían con el ánimo de aliviar dolores y dolencias. Con el objeto de ser bebidos, aún teniendo cierta importancia en la Italia renacentista, no adquieren relevancia hasta que en el monasterio benedictino de Fecamp en Normandia se crea el primer Cognac en el siglo XVI. Posteriormente, y precisamente en la corte francesa, es donde empieza la expansión de una de sus principales variedades, el licor de hierbas, que era utilizado por el Rey Sol, Luis XIV, para paliar sus dolencias gástricas(69). Como los sabores iniciales no eran muy agradables, la adición de diversos aromas de frutas, flores y esencias ha sido una constante. Esto ha caracterizado y singularizado a muchas variedades de estas bebidas que han acabado constituyéndose incluso en símbolos nacionales(69). Probablemente por ello, siempre ha existido un cierto sigilo o secretismo asociado a su producción. Las fórmulas y recetas de muchas de estas bebidas han sido guardadas con máximo cuidado durante incluso siglos.

Ejemplo de ello, es el whisky, uno de los destilados más populares a nivel mundial, cuya identidad se relaciona tanto con la nación escocesa como con la irlandesa. Se obtiene a partir de la destilación del grano de cebada, centeno, maíz o trigo. La palabra whisky procede del término gaélico “uisge beathe”, que significa agua de vida. La primera referencia de un destilado de malta aparece en un texto escocés del año 1494 (Exchequer Rolls). Sin embargo, probablemente fueron los misioneros irlandeses quienes aprendieron en el siglo XIV las técnicas de destilación en países árabes o asiáticos y las transmitieron por Escocia (67).

La base del whisky fue durante muchos años la cerveza de cebada que se elaboraba en los monasterios escoceses. La técnica consistía en dejar germinar la cebada en remojo, secándola luego para que las enzimas produjesen azúcar(67). El líquido resultante fermentado y dulce se destilaba, dando como resultado el “aqua vitae o uisge beathe”(67). Los monjes de las Highlands posteriormente dejaban envejecer la bebida en toneles de madera donde gracias al microclima que allí existe se producía un refinamiento sin apenas evaporación. ´

La bebida se hizo rápidamente popular en Escocia y fue reconocida como un símbolo nacional. En el siglo XVIII el whisky se bebía en Escocia de todas las maneras posibles: solo, con agua, con leche o incluso con miel. La extensión casi universal de su consumo se debe a diversos hitos y a la superación de algunas dificultades. Sus cualidades muy superiores a las de los aguardientes ingleses hizo que inicialmente el Parlamento inglés impusiera grandes tasas para evitar el comercio de la malta. Esto produjo que se multiplicaran los alambiques ilícitos camuflados por las ciudades escocesas que utilizaban el grano en vez de la malta que poseía impuestos muy elevados. En la batalla de Waterloo, la actitud heroica del pueblo escocés contra el ejército napoleónico sobre los embarrados lodozales se vinculó a los cuidados de los pies que eran lavados y secados con whisky. Esto motivó que el Parlamento inglés dictara una ley en favor del whisky y de la reducción de impuestos que favoreció su difusión nuevamente. En 1831, con el desarrollo del alambique de destilación continua, se produjo un aumento de la producción de whisky asociado a un

menor precio y a la posibilidad de su producción en cualquier situación climatológica. A partir de 1860 se permitió la mezcla de los diferentes whisky de diferentes destilerías creando los whisky blended, fomentándose así la elaboración de mezclas y el cultivo de la cata. Sin embargo, una desgracia en forma de plaga que arruinó gran parte de los viñedos de la época, y así de las reservas de brandy, fue lo que definitivamente impulsó el consumo del whisky. Los comerciantes difundieron la bebida por ultramar, y algunas marcas llegaron a ser reconocidas mundialmente a partir de este momento, como por ejemplo Johnny Walker.

El Bourbon es una variedad de whisky, natural de la zona de Kentucky, que se creó con la llegada de los escoceses e irlandeses a América del Norte en la época colonial. La característica singular de esta bebida espirituosa se debe a la utilización del grano de maíz (50-70%), unido al centeno, cebada malteada y trigo y su conservación o añejamiento en barricas nuevas y tostadas que aportan los aromas de cacao, vainilla o caramelo entre otros(67).

Otra de las bebidas destiladas más populares en la actualidad es la ginebra. Recibe su nombre en las diferentes lenguas siempre como derivado de la palabra enebro en honor a la especia preponderante en su composición (“jineverbes” en su holandés original, “genièvre” en francés y “ginebra” en castellano) (67). Se produce a partir de cebada malteada, centeno o maíz, que se enriquece posteriormente con el aroma del enebro y otras sustancias de origen variable. La diferencia entre la ginebra y el gin radica en la cantidad de azúcar. El gin contiene 6gr/l y la ginebra de 9 a 15 gr/l. El creador de esta bebida parece haber sido un médico flamenco de la Universidad de Leiden, Franciscus de le Boe Sylvius, en el siglo XVII, que destilaba el centeno y lo aromatizaba con enebro con la esperanza de encontrar un remedio para los cólicos biliares y patologías renales. La bebida no resultó eficaz para este cometido pero parece que gustó y sus efectos colaterales embriagantes sí que resultaron del agrado de la sociedad de la época. Tras la guerra en los Países Bajos, los ingleses, aliados protestantes de los flamencos, importaron esta bebida a su territorio, que a diferencia de otros países europeos no contaba con una bebida representativa. Con el ascenso al trono de Guillermo de

Orange y la prohibición de la importación de brandy francés, esta bebida se hizo muy popular y la apodaron Gin. Para frenar su creciente popularidad y los problemas de alcoholismo que generaba en la sociedad (una destilería por cada 5 hogares) la Reina María de Inglaterra subió los impuestos de manera significativa para que cayera su consumo y así su industria. Posteriormente Gordon's, popular fabricante, creó el London Dry Gin a mediados del siglo XVIII y la adoptaron como una bebida típicamente inglesa(67).

El vodka es el aguardiente tradicional y bandera de los países nórdicos europeos como Polonia, Rusia, Finlandia o Suecia. Se obtiene por la destilación de cereales, patatas y vegetales fermentados. Una de las cualidades que buscan los bebedores de vodka es su condición de alcohol puro, que no deja olor. Los principios aromáticos de un vodka no suelen llegar a los 30mg/l, lo que se corresponde con aproximadamente un 1% de los que puede tener un cognac. El origen del vodka no está aclarado, pero el debate se centra entre la cultura polaca o la rusa. Aunque los nobles polacos tenían el monopolio de la bebida en 1572, los rusos defienden la autoría de su invención pues afirman que desde la Edad Media ya destilaban "zhiznennia voda" (agua de vida) o okowita (aquavit). En Rusia la historia del vodka es paralela a la de Polonia. Hasta el siglo XV la hidromiel era la principal bebida alcohólica. En el siglo XVI Iván el Terrible creó sus propias destilerías e incluyó esta bebida en las recepciones imperiales y en diversos tipos de ceremonias. Sin embargo, el gran promotor de la bebida fue, como casi todo en Rusia, Pedro el Grande. Se dice de él que, desesperado tras haber estado bebiendo el aromático cognac francés en su estancia en Versalles, favoreció la difusión por San Petersburgo de los alambiques y destilerías de Vodka. Además de él se dice que tenía el gusto de añadir pimienta al vodka, lo que pudo ser el origen del Bloody Mary. Como firma histórica de vodka en Rusia se encuentra la fábrica Smirnoff, del siglo XIX, que tenía el honor de servirse en la mesa de los zares y que presumía de cómo en las ferias los osos blancos tras beberlo se volvían amables y serviciales y se agarraban de las muchachas. Con la Revolución rusa los Smirnoff tuvieron que huir de Rusia a Estados Unidos. Desde allí, facilitado por la moda de los combinados y cocktails, esta bebida se extendió por todo el mundo. Del vodka se ha dicho que es "el aguardiente de la belleza"

pues no deja trazas en el rostro ni en el aliento de los bebedores, quizás por este motivo Pablo Picasso dijo que los mayores logros de posguerra eran “Brigitte Bardot, el jazz y el vodka”(67).

El ron es el aguardiente que se obtiene destilando la caña de azúcar fermentada. Esta planta originaria de Oriente se implantó en las islas Canarias en la época de los Reyes Católicos y desde ahí Cristobal Colón la llevó a la isla La Española y a toda la América Central. Junto a esta difusión de la planta, los españoles introdujimos en América los secretos de la destilación y la cocktelería. Un antiguo cronista de las colonias españolas describe fiestas en las que los invitados eran agasajados con un ponche en el que se juntaba vino dulce, ron, agua y limones. El ron se convirtió pronto en botín de guerra británico, codiciado por corsarios que atacaban frecuentemente puertos españoles y se apropiaban de los vinos y rones. Así a través del imperio anglosajón el ron pasó también a América del Norte, Sudafrica y Australia(67).

El brandy de Jerez es una bebida elaborada a partir de la destilación del vino, que posteriormente se complementa con su envejecimiento en una barrica de roble por periodos variables que van desde 6 meses a varios años. Los primeros brandy de nuestro país o área geográfica datan del siglo XIII-XIV, durante las épocas de ocupación árabe y en la zona de Jerez. Inicialmente se utilizaban para aumentar la graduación del propio vino elaborado en Jerez. Posteriormente, en el siglo XVIII, los productores comenzaron a valorarlo como una bebida independiente y se hizo extraordinariamente popular en nuestro territorio, donde acabó compitiendo en los bares con la bebida que por aquel entonces era la más consumida: el anís. Además fue exportada al extranjero, especialmente a Holanda, de donde derivó su nombre de vino quemado: Brandewjn. Así, aunque la etimología de la palabra no provenga del castellano, la denominación de origen es española. En Francia se corresponde o asemeja a dos tipos de bebidas: cognac y armañac(69).

El anís es una de las bebidas más populares de la historia de España. Se supone que su origen procede del Asia Menor, desde donde llegó a Egipto y Grecia y posteriormente al resto de Europa(69). En nuestro país se ha consumido durante siglos y principalmente en Andalucía y Levante. Se produce

a partir de la semilla del anís, que fue tan valorada que incluso fue utilizada como moneda de cambio y hasta para pagar impuestos. Se la atribuían múltiples propiedades médicas como el tratamiento de la tos seca, catarros, gases o molestias abdominales. En Roma se utilizaba como aderezo de tartas y en Alemania en sopas. En diferentes países europeos bebidas similares al anís han sido catalogadas casi como símbolos regionales o nacionales: anisette en Burdeos, Pastis en Marsella, mezedes en Portugal o Raki en Turquía(69).

El licor de orujo es el aguardiente obtenido de la destilación de orujos, que es la masa compacta de los residuos que se retiran de la prensa una vez extraído el mosto de la uva. Se compone principalmente de pepitas, raspones y hollejos. Si procede de uva tinta puede destilarse directamente. Si procede de uva blanca, que no se ha fermentado con anterioridad, hay que fermentarla antes de destilarla. Una vez realizado el destilado debe conservarse en una barrica hermética para que se desarrollen los aromas. La historia cuenta que fue la bebida de los pobres hasta el siglo XVIII y XIX pues se obtenía con los subproductos del vino. A cambio del trabajo, el destilador dejaba unos litros de orujo al viticultor para su consumo o venta. Los más famosos son los franceses Champagne y Bourgogne, En España destacan los orujos gallegos obtenidos en la producción de vinos blancos y tras una doble destilación(67, 69)

El tequila es la bebida nacional de México. Según la norma mexicana es la bebida alcohólica obtenida por destilación de mostos, preparados a partir del material extraído de las cabezas de Agave Tequilana weber variedad azul, que se tiene que encontrar solamente en las regiones mejicanas definidas por esta normativa. Estas plantas deben estar libres de enfermedades y tener una altura aproximada de 50 cm. El ciclo de la planta es de unos 10 años hasta que alcanza su madurez técnica. Los mostos producidos pueden ser enriquecidos y mezclados con otros azúcares hasta en una proporción no mayor de 49% de azúcares reductores totales expresados en unidades de masa(69).

2.4. Alcohol y salud.

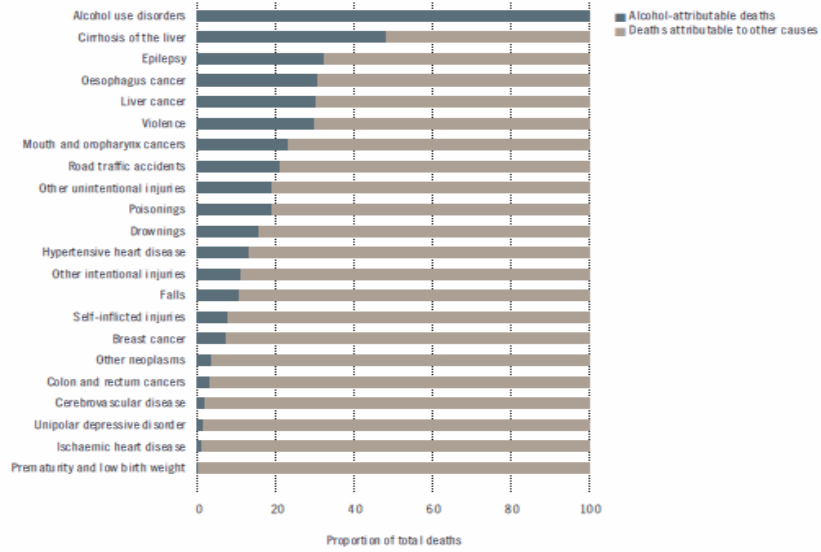
2.4.1 Alcohol y epidemiología de su impacto en la salud

El consumo excesivo de alcohol ha sido reconocido como un importante factor de riesgo tanto de mortalidad como morbilidad en todo el mundo(104, 105).

Se estima que su ingesta predispone a más de 60 tipos de enfermedades y es responsable de 2,5 millones de muertes anualmente, lo que representa aproximadamente el 3,8% de las muertes acontecidas a nivel mundial cada año (66). Su importancia relativa es mayor en varones que en mujeres, representando el 6,2% y 1,1% de los casos respectivamente(66). Estos datos son especialmente dramáticos en la adolescencia o en las primeras fases de la edad adulta, donde se estima que es el principal factor de riesgo de muerte en varones con edades comprendidas entre los 15 y 59 años(66). Además, se ha relacionado íntimamente con el 20 al 50% de los casos de cirrosis hepática, además de con la epilepsia, accidentes de tráfico, muertes violentas y diversos tipos de cáncer (ilustración 17 y 18)(66).

Más de 30 códigos de enfermedad de la CIE-10 incluyen en su nomenclatura o definición la palabra alcohol, reflejando una relación causal directa y necesaria entre la enfermedad y el consumo de esta sustancia. Son fundamentalmente de tipo psiquiátrico. Por otro lado, en más de 200 códigos CIE-10 se considera componente causal de la patología, no siendo suficiente por sí mismo para producir la dolencia, pero sí involucrado o favorecedor de la misma(66). Se incluirían dentro de este grupo multitud de enfermedades neurológicas, gastrointestinales (cirrosis y pancreatitis) y diversos tipos de cáncer, sobretodo del tracto digestivo. Fuera de estas, quedarían todavía las enfermedades infecciosas, como la neumonía, que se ven instigadas por un debilitamiento del sistema inmunitario y aquellas de transmisión sexual, como el VIH, que se correlacionan con comportamientos derivados de un consumo excesivo de esta sustancia (106, 107)

Ilustración 17: Muertes atribuidas al alcohol por tipo de enfermedad según tipo concreto de patología 2004(66)



Leyenda: En cada enfermedad: verde = porcentaje de muerte atribuida a alcohol. Gris = porcentaje de la muerte atribuida a otras causas.

Ilustración 18: Muertes atribuidas al alcohol según tipo de enfermedad en 2004 (66)

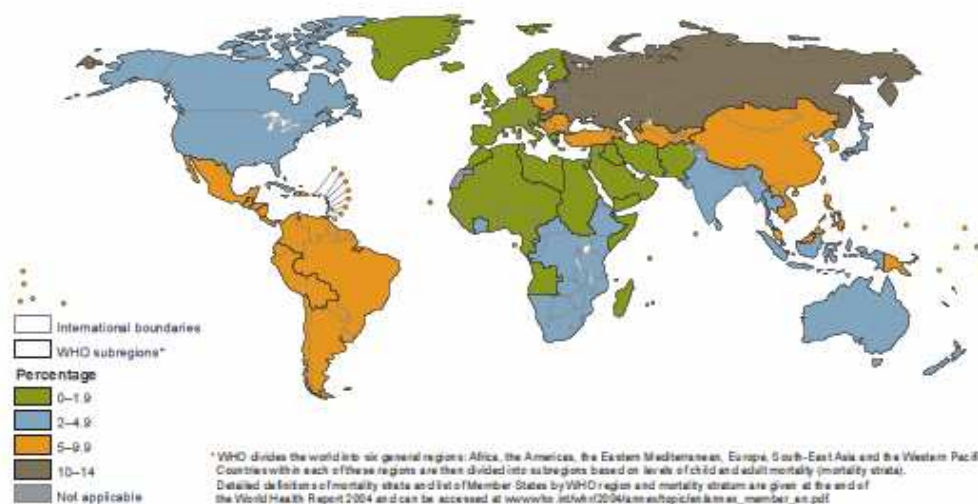
Disorder or injury	Alcohol-attributable deaths			Distribution of alcohol-attributable deaths (%)			Population-attributable fractions (%)		
	Total deaths	Male	Female	Total	Male	Female	Total PAFs	Male	Female
Cirrhosis of the liver	372 995	297 047	75 948	16.6	15.3	24.5	48.3	58.2	29.0
Road traffic accidents	268 246	237 677	30 569	11.9	12.3	9.9	21.0	25.2	9.2
Other unintentional injuries	223 252	177 502	45 750	9.9	9.1	14.8	19.2	25.0	10.1
Liver cancer	184 679	154 452	30 227	8.2	8.0	9.8	30.3	37.0	15.7
Violence	180 499	157 428	23 071	8.0	8.1	7.4	30.1	32.5	20.1
Oesophagus cancer	157 058	131 731	25 326	7.0	6.8	8.2	30.9	39.8	14.3
Hypertensive heart disease	130 895	100 860	30 035	5.8	5.2	9.7	13.3	22.1	5.7
Cerebrovascular disease	110 544	154 807	-44 263 ^a	4.9	8.0	-14.3 ^a	1.9	5.8	-1.5 ^a
Self-inflicted injuries	90 060	73 523	16 536	4.0	3.8	5.3	10.7	13.9	5.2
Alcohol use disorders	88 133	75 416	12 717	3.9	3.9	4.1	100.0	100.0	100.0
Ischaemic heart disease	85 509	120 146	-34 637 ^a	3.8	6.2	-11.2 ^a	1.2	3.1	-1.0 ^a
Mouth and oropharynx cancers	76 987	67 736	9251	3.4	3.5	3.0	23.0	28.3	9.6
Poisonings	66 513	53 055	13 458	3.0	2.7	4.3	19.2	23.9	10.9
Drownings	60 835	48 363	12 473	2.7	2.5	4.0	15.7	18.4	10.0
Falls	47 505	39 873	7 632	2.1	2.1	2.5	11.2	15.3	4.7
Epilepsy	46 457	33 716	12 741	2.1	1.7	4.1	32.7	41.1	21.2
Breast cancer	38 321	0	38 321	1.7	0.0	12.4	7.4	0.0	7.4
Colon and rectum cancers	18 313	15 436	2877	0.8	0.8	0.9	2.9	4.6	0.9
Other neoplasms	11 383	7383	4000	0.5	0.4	1.3	7.0	8.9	5.0
Prematurity and low birth weight	3210	1756	1454	0.1	0.1	0.5	0.3	0.3	0.3
Unipolar depressive disorder	225	183	41	0.0	0.0	0.0	1.5	2.7	0.5
Diabetes mellitus	-11 767 ^a	-7975 ^a	-3788 ^a	-0.5 ^a	-0.4 ^a	-1.2 ^a	-0.1 ^a	-1.6 ^a	-0.6 ^a
Net alcohol deaths	2 249 852	1 940 111	309 739	100.0	100.0	100.0	3.8	6.2	1.1

Los principales mecanismos por los cuales el alcohol provoca daño según la OMS son la toxicidad crónica directa, la intoxicación aguda y la dependencia alcohólica.

Sus efectos deletereos dependen fundamentalmente del volumen consumido y del tipo de patrón de ingesta, donde destaca por su virulencia el consumo excesivo esporádico (66, 108). La distribución de la enfermedad debida a alcohol se concentra en las áreas donde exista un mayor consumo medio, y especialmente en aquellos lugares donde el patrón de ingesta es irregular. Se encuentra una menor incidencia y prevalencia en las áreas con cultura o religión musulmana por el bajo consumo que se hace de esta sustancia, y en el área mediterránea donde, a pesar de haber un consumo elevado, predomina un patrón de ingesta más constante y controlado (66). En España en el año

2004 la OMS estimó que el alcohol se encontraba detrás del 1% y 0,17% de las enfermedades en varones y mujeres respectivamente, siendo los accidentes de tráfico y la cirrosis hepática las entidades más frecuentes (66). Por el contrario en la Federación Rusa, y en algunos países de su entorno, se aprecia la mortalidad más elevada relacionada con este motivo, estimándose que casi una quinta parte de las muertes en varones se deben a un consumo excesivo alcohólico (ilustración 19).

Ilustración 19: Porcentaje de muertes atribuidas al alcohol por tipo de enfermedad y región a nivel mundial(66)

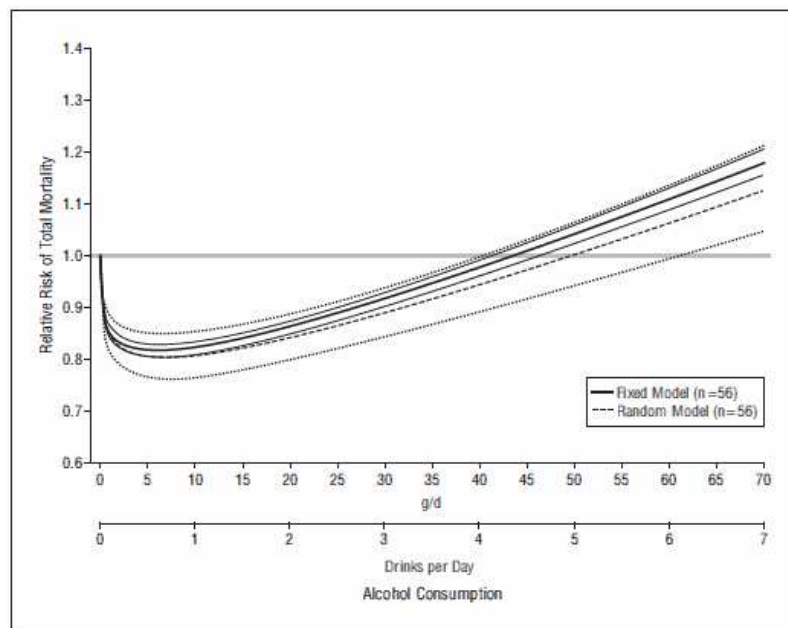


2.4.2. Impacto del alcohol en la salud. Resultados de metanálisis.

Uno de los trabajos que ha aportado mayor información sobre la influencia que ejerce el alcohol sobre la mortalidad global es el metanálisis de Castelnuovo, publicado en la revista "Archives of Internal Medicine" en 2006 (60). En este trabajo se revisaron los 34 estudios prospectivos al respecto y disponibles en pubmed hasta diciembre de 2005. De este análisis se excluyeron los trabajos en los que no se atendió al nivel de alcoholismo, al género o a las causas de la mortalidad. El metanálisis incluyó a 1015835 individuos, de los cuales el 60% eran varones. Se produjeron 93533 muertes por cualquier causa; 78590 en

varones y 15941 en mujeres. Se construyeron 56 curvas de supervivencia, de las cuales 28 pertenecían a poblaciones europeas y 17 a americanas. En casi la mitad de ellas, el seguimiento de los individuos reclutados llegaba hasta los 10 años. Como resultado, los autores destacaron la existencia de una relación o curva de supervivencia en J, donde el consumo leve-moderado de alcohol se asoció con la menor mortalidad. Tanto la abstinencia completa como el consumo excesivo de alcohol mostraron una mortalidad mayor que la de los bebedores controlados (Ilustración 20). La incidencia más baja de mortalidad se encontró con 6 gramos de alcohol al día y los beneficios del consumo de etanol sobre la abstinencia se mantuvieron en mayor o menor grado hasta los 42 gramos al día (60).

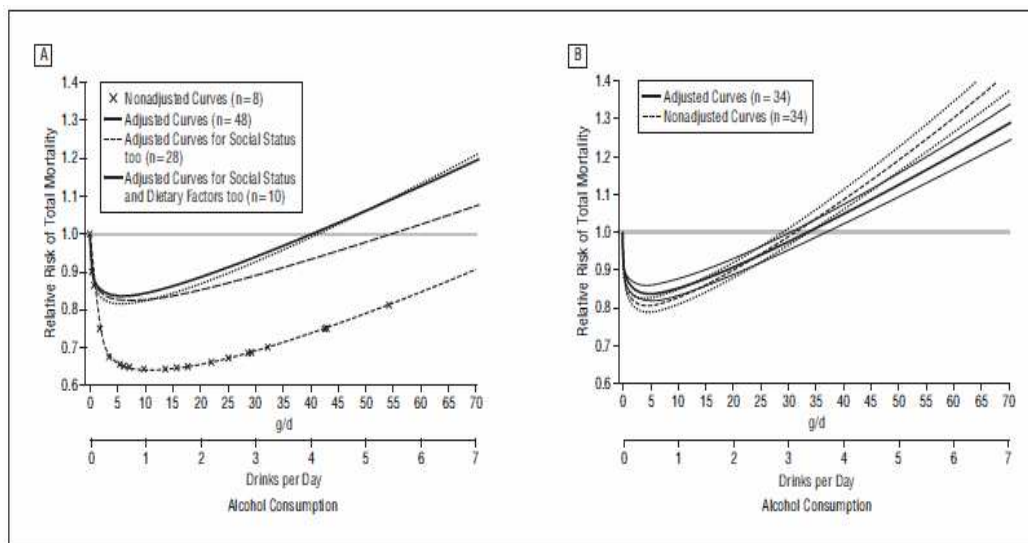
Ilustración 20: Impacto del consumo de alcohol en la salud según la dosis ingerida. Riesgo relativo de mortalidad global en función de unidades de bebida o gramos de alcohol consumidos al día (60)



Los resultados de las 48 curvas de supervivencia obtenidas fueron valorados ajustados por variables tales como la edad, el status social y diferentes marcadores dietéticos. Con estos recursos estadísticos se encontró que, aunque se podía producir una disminución del beneficio del alcohol sobre la mortalidad en términos absolutos, la morfología de la curva en J se mantuvo en

todos los casos (ilustración 21). Cuando se compararon los efectos en función del género, se apreció que el aumento de la mortalidad se producía con dosis menores de alcohol entre las mujeres. A partir de 20 gramos al día aumentaba el riesgo de eventos fatales. Por el contrario, el efecto protector en varones se prolongaba hasta la cantidad de 30-40 gramos al día(60).

Ilustración 21: Impacto del alcohol en la salud según dosis de alcohol ingerida, ajustadas por otras variables. Riesgo relativo de mortalidad total en función de unidades de bebida o gramos de alcohol consumidos al día (60)



Finalmente la reducción de la mortalidad en relación al consumo moderado de alcohol fue más marcada en los países europeos que en los americanos. En Europa aparecieron disminuciones máximas de la mortalidad de entre el 20-28% y efectos positivos mantenidos hasta los 60 gramos de alcohol al día. Por el contrario, en las poblaciones americanas las reducciones de eventos mortales no sobrepasaron el 12-19% y el efecto protector terminó a los 30 gramos (60). Esto fue puesto en relación con unos hábitos de consumo más saludables y regulares en la Europa mediterránea comparado con los del continente americano (66).

Desde la publicación de este artículo, existen pocas dudas sobre la morfología en J o en U de las curvas que vinculan el consumo de alcohol con la mortalidad global. Las únicas voces discordantes plantearon la posibilidad de que los

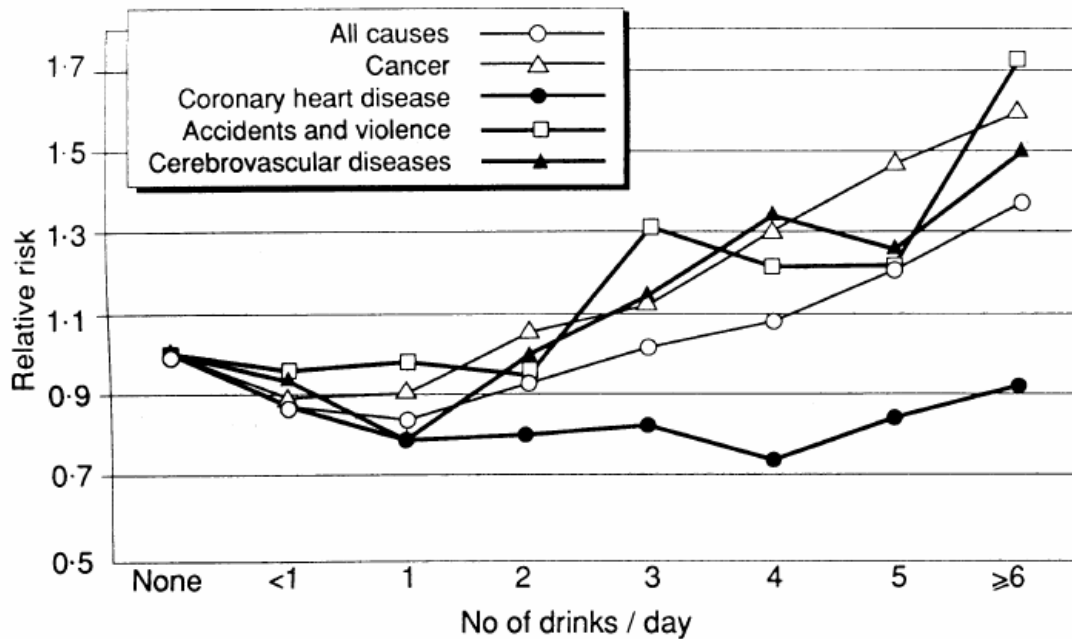
abstemios tuvieran una mayor mortalidad en relación con el cese de alcohol por padecer alguna enfermedad que obligara a abolir la ingesta, funcionando así como factor de confusión (109).

Sin embargo, esta hipótesis ha sido posteriormente rechazada y sólo en casos muy concretos se ha puesto en duda este vínculo(110, 111).

2.4.3. Impacto del alcohol en la salud. Efecto del consumo de alcohol sobre las distintas causas de mortalidad y beneficio sobre mortalidad cardiovascular.

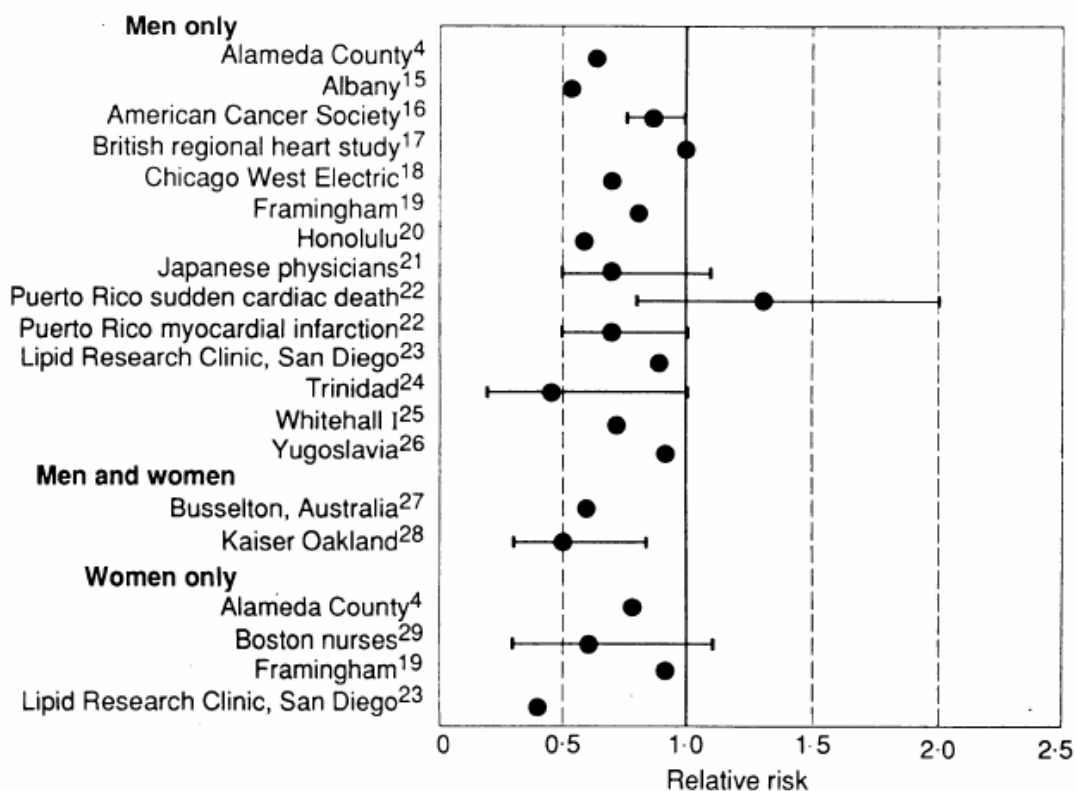
En cuanto al análisis de las causas que provocan la reducción de la mortalidad en los consumidores de cantidades reducidas o moderadas de alcohol parece que el efecto se debe, en gran medida, a la reducción de la mortalidad de origen cardiovascular(59). En el trabajo “Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospectise study”, basado en los datos de 276802 individuos de 40-60 años, se pudo comprobar que la morfología en U o J y la reducción de eventos con ingesta leve-moderada, se debió principalmente a una disminución de los eventos coronarios y cerebrovasculares(59). A diferencia de la mortalidad de origen oncológico, por actos violentos o por accidentes de tráfico, en donde la cantidad de alcohol ingerido provocaba un aumento proporcional y exponencial de los eventos fatales, la mortalidad cardiovascular disminuía con consumos de 10-20 gramos de alcohol al día. Posteriormente, y a partir de 30 gramos de alcohol, aumentaba la de origen cerebrovascular pero ninguna cuantía de consumo alcohólico, inclusive la máxima reportada de 60 gramos al día, sobrepasó el riesgo coronario o de padecer cardiopatía isquémica de los abstemios (ilustración 22)(59).

Ilustración 22: Impacto del alcohol en la salud. Efecto del consumo de alcohol sobre distintas causas de mortalidad (62)



Esta reducción de mortalidad que el consumo moderado de alcohol provoca en la principal causa de muerte de los países desarrollados se puede apreciar también en un metanálisis de 20 estudios prospectivos publicado en 1984 (73) (ilustración 23).

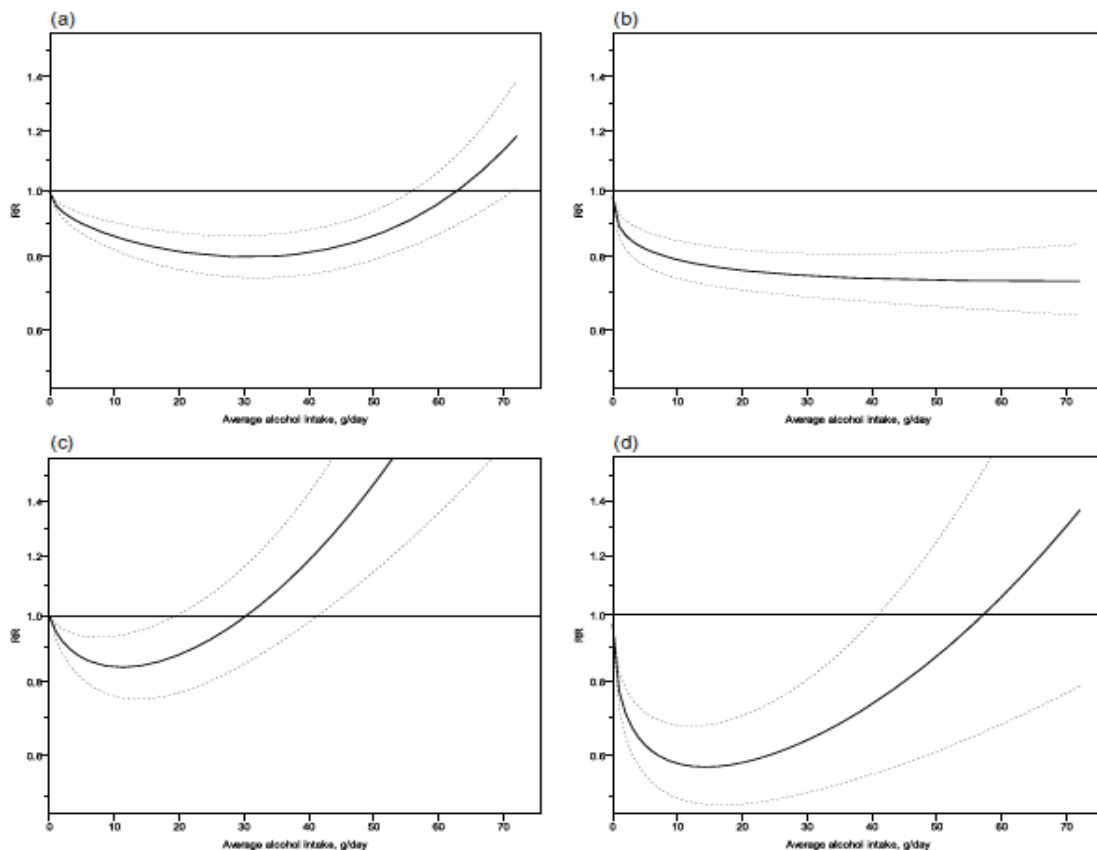
Ilustración 23: Efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo en la mortalidad en de la cardiopatía isquémica (73)



Finalmente, en 2012, Roerecke y Rehn publicaron una revisión de 44 estudios epidemiológicos que englobó a 957684 individuos y 38627 eventos de origen coronario(112). Para completar el metanálisis únicamente se utilizaron estudios de alta calidad en los que se hubiera recogido la cuantía exacta de alcohol consumido, diferenciado por sexos, además de una distinción entre mortalidad y morbilidad y entre consumo esporádico y cese completo de consumo. Al igual que en los casos previos, se documentó la existencia de una relación en curva-J, en la que nuevamente los consumidores leve-moderados presentaban mejor pronóstico(112). De relevancia es la insistencia de los autores en defender una gran variabilidad de respuestas posibles, que no permite universalizar el efecto cardioprotector de las dosis leve-moderadas en todos casos y de la misma forma. El mayor beneficio reductor de la mortalidad se encontró entre las mujeres que consumían un promedio de 1 bebida al día. Sin embargo, este beneficio se diluía pronto y el cambio de tendencia hacia un efecto pernicioso de alcohol se producía a dosis más bajas que en los hombres (112). Entre los

varones el efecto positivo fue de menor envergadura pero los efectos nocivos no aparecieron hasta consumos por encima de 72 gramos de alcohol al día. La disminución de la mortalidad con significación estadística estuvo limitada al consumo de 30 gramos al día en varones, sin llegar a serlo con 10 ni 20 gramos. En las mujeres esto ocurrió con la cifra de 10 gramos al día (112). En este trabajo también se diferenció entre mortalidad y morbilidad, que presentó una disminución mayor aún que la mortalidad. El riesgo relativo de evento mortal en el consumo leve-moderado fue de 0,86 a 0,89 en varones y de 0,84 a 1,03 en mujeres. El riesgo relativo de eventos no mortales o morbilidad se situó entre el 0.75 y 0.77 en varones y entre el 0.54 y 0.61 en mujeres(112) (ilustración 24)

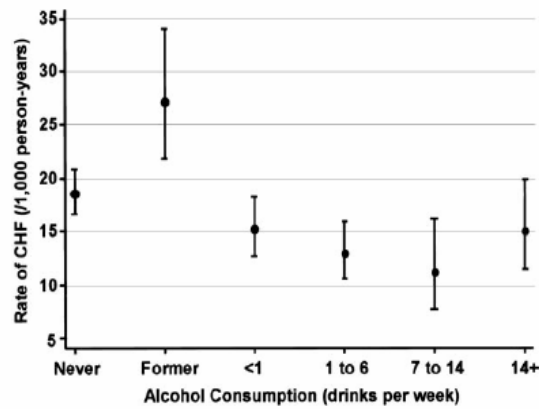
Ilustración 24: efecto del consumo de alcohol sobre la mortalidad y morbilidad en cardiopatía isquémica en hombres y mujeres



Leyenda: Riesgo relativo (línea sólida) de mortalidad en hombres (a) y mujeres (c) y morbilidad en hombres (b) y mujeres (d) de origen isquémico. Intervalo de confianza en líneas punteadas.

Finalmente, es de destacar que con un consumo de cantidades reducidas de alcohol también se ha observado una disminución de la insuficiencia cardíaca y de la mortalidad cardiovascular independiente de los eventos isquémicos (ilustración 25)(61).

Ilustración 25: Efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca tras estratificar por exclusión de etiología coronaria (64)



Leyenda: Tasa de desarrollo de cuadro de Insuficiencia cardíaca (CHF) por 1000 personas-año en función del número de unidades de bebida consumidas por semana

CAPITULO 3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA II: MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y ALCOHOL

“No sólo de pan vive el hombre... De vez en cuando, también necesita un trago...” (Woody Allen)

3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA II: CARDIOPATIA DILATADA Y ALCOHOL

3.1. Alcohol y Miocardiopatía dilatada. Fundamentos.

El alcohol ha sido considerado un depresor de la función muscular desde hace más de un siglo. Sin embargo, la existencia de una relación causal directa entre el consumo excesivo de alcohol y el desarrollo de miocardiopatía dilatada ha sido motivo de controversia durante décadas. Mientras que algunos consideraban que este tóxico era capaz de producir por sí mismo esta patología, otros defendían que se trataba únicamente de un “trigger” o agente favorecedor de la misma (6).

Sin embargo, en la actualidad, los documentos de consenso de la sociedad europea y americana de cardiología consideran que la Miocardiopatía dilatada alcohólica es una entidad por sí misma (64, 65, 77).

Los motivos o argumentos que se pueden esgrimir para defender este vínculo se desprenden básicamente de 5 tipos de trabajos: estudios epidemiológicos, estudios hemodinámicos o con ecocardiografía en los que se analizan los efectos que genera el consumo de alcohol sobre la estructura y función miocárdica, trabajos de investigación básica que identifican mecanismos de producción de daño por alcohol al miocardiocito y finalmente trabajos en los que se analiza la respuesta clínica positiva a la abstinencia.

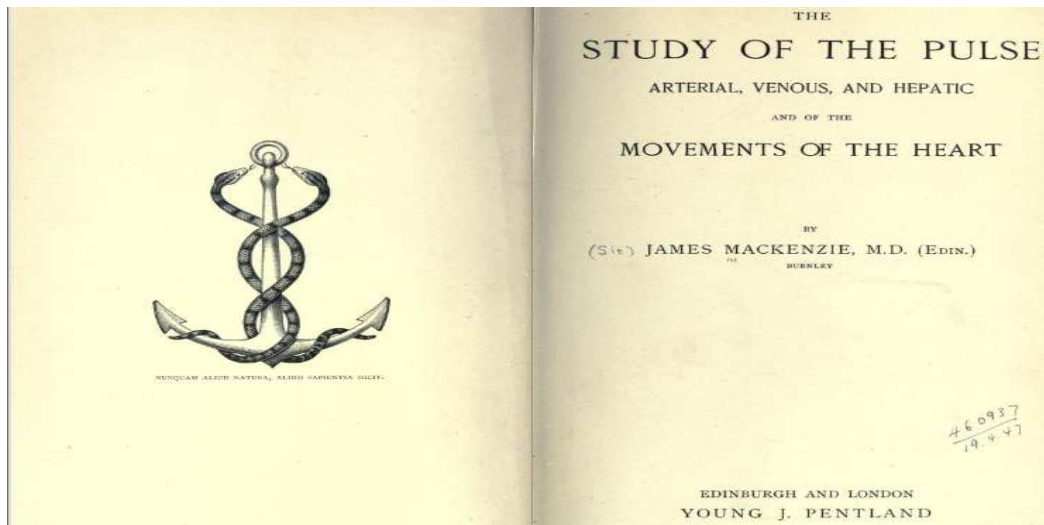
Todos ellos serán desarrollados en los capítulos correspondientes de esta tesis.

Sin embargo, las primeras reseñas sobre esta patología procedieron de la simple publicación de casos clínicos aislados o de pequeñas series de individuos en las que coincidía una marcada conducta alcohólica con cuadros clínicos de insuficiencia cardíaca. Entidades como “el Corazón del bebedor de vino de Tubingen” o “el Corazón del bebedor de cerveza de Munich”, que eran ya conocidas o mencionadas en la segunda mitad del s XIX en Alemania, son ejemplos de ello (11).

Bollinger, patólogo de Munich a finales del siglo XIX, fue el primero en sospechar la existencia de un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y la muerte repentina de individuos jóvenes que, por aquel entonces alarmaba con frecuencia a la opinión pública de su ciudad. El diagnóstico del origen de las muertes provino de las autopsias de los mismos al describir la dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, que posteriormente caracterizarían a esta entidad. Los hallazgos que llevaron a este patólogo a establecer una relación entre el consumo de alcohol y estas anomalías estructurales fueron tanto de índole clínica como epidemiológica. Por un lado, detectó que la incidencia de esta patología era mucho mayor en Munich, donde la ingesta alcohólica es mucho mayor que en otras localidades alemanas: 46 casos en 1000 autopsias en comparación con un único caso en Berlín de 809 corazones analizados. Por otro lado comprobó que estos individuos padecían una elevada incidencia de comorbilidades muy relacionadas con el consumo alcohólico como el delirium tremens y la cirrosis hepática, y que según las historias clínicas, 22 de los 46 individuos fallecidos eran clientes habituales de las cervecerías de la ciudad, donde se consumía entre 6-12 litros diarios de cerveza (11).

Poco tiempo después, un escocés, William McKenzie consideró la etiología alcohólica como causa de Miocardiopatía o de insuficiencia cardiaca. En su tratado “Estudio del pulso venoso, arterial y hepático y de los movimientos del corazón” editado en Edimburgo en 1902 (ilustración 26)(10), describió a un grupo de individuos que, en relación con el consumo excesivo de alcohol, presentaban un pulso acelerado, edematización y en general un mal pronóstico(10).

Ilustración 26: Estudio del pulso arterial, venoso y hepático y los movimientos del corazón. Primera referencia a la Miocardiopatía alcohólica (10).



Posteriormente, y a lo largo de todo el siglo XX, múltiples fueron las referencias que vincularon el consumo abusivo de alcohol con el desarrollo de miocardiopatía dilatada, fundamentalmente en forma de casos clínicos. Estos, básicamente, describían la evolución de grupos reducidos de pacientes en los que coexistía un cuadro clínico de insuficiencia cardiaca, no justificable por ninguna noxa, con un alcoholismo severo. En general el motivo de su publicación era la notificación de que la enfermedad revertía tras un plazo más o menos prolongado de abstinencia completa (51, 55, 57, 58, 115).

Sin embargo, como es obvio, la definición de una patología no se ha podido basar únicamente en la descripción de unos casos clínicos aislados.

Para aportar una mayor consistencia a este vínculo fue necesario recurrir a los resultados de estudios epidemiológicos, y posteriormente analizar su plausibilidad biológica a través de experimentos con modelos animales y/o humanos.

-Estudios epidemiológicos.

Los estudios de perfil epidemiológico, que han analizado la relación entre consumo de excesivo de alcohol y el desarrollo de miocardiopatía dilatada han mostrado la existencia de un vínculo recíproco entre ambas patologías.

Por un lado, en los individuos diagnosticados de miocardiopatía dilatada se ha detectado una mayor prevalencia de consumo excesivo de alcohol que en población general o que otras cohortes analizadas (5, 13, 14, 17, 56). A la inversa, los individuos alcohólicos tienen una incidencia mayor de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca que otras series analizadas (12).

Komajda encontró que la única diferencia existente entre pacientes ingresados por Miocardiopatía dilatada e individuos ingresados con otras patologías de tipo quirúrgico radicaba en un exceso de consumo de alcohol en los primeros (101 vs 64 ml al día; RR: 7.6, ambos $p < 0.001$) (13). Gillet publicó un trabajo similar en el que una cohorte de 23 pacientes con Miocardiopatía dilatada mostró un consumo medio diario de alcohol mayor (82 vs 30 g/día; $p < 0.0002$) y una mayor duración del mismo (34 vs 22 años, $p < 0.001$) que otra compuesta por 46 individuos con enfermedad coronaria (14). Finalmente McKenna et al, describió en 1998 una incidencia del 40% de consumo excesivo de alcohol en una cohorte de 100 pacientes con Miocardiopatía dilatada en comparación con un 23% en otra de 211 de controles sanos (5). Especialmente relevantes son los datos obtenidos de los cuatro trabajos que han analizado la historia natural de la Miocardiopatía dilatada alcohólica a partir de una población atendida por Miocardiopatía dilatada. En todos ellos se consideró alcoholismo severo un consumo superior a 80 gramos al día durante al menos 5 años. En el primero de ellos, publicado en lengua francesa, Haissaguerre consiguió incluir a 236 individuos con Miocardiopatía dilatada idiopática, de los cuales 110 (47%) reconocieron un consumo excesivo de alcohol(16). Posteriormente Prazak identificó a 23 individuos de 75 (31%)(72) y Fauchier a 50 de 134 (37%) pacientes ingresados con criterios de Miocardiopatía dilatada idiopática (56). En el último de ellos, Gavazzi encontró dentro de una cohorte de 338 varones con miocardiopatía dilatada a 79 (23%) individuos con un consumo superior a 80 gramos (17)

A la inversa, Fernández Sola, analizando a una población de alcohólicos encontró una prevalencia aumentada de Miocardiopatía dilatada, con respecto a las descritas en población general. El 0,43% entre las mujeres y del 0,25% en

varones presentaron el diagnóstico de esta patología, que es concordante con otras series que lo sitúan globalmente en torno al 1% (12).

-Estudios que analizan los efectos del consumo excesivo de alcohol sobre la función miocárdica, desarrollados en profundidad en el capítulo 4.3.

Desde hace más de un siglo se conocen las propiedades depresoras del alcohol sobre la función muscular y la miocárdica. Los estudios a este respecto casi siempre tuvieron una metodología similar. Se aportaba una cantidad de alcohol determinada a un individuo y para posteriormente realizar mediciones de diversos parámetros hemodinámicos y, en algunos casos ecocardiográficos (124,126,276). En general, tras la ingesta, los individuos sanos y abstemios mostraban un aumento del gasto cardiaco, producido en relación a una disminución de las resistencias arteriales periféricas y a un aumento de la frecuencia cardiaca. A pesar de esto, algunos autores ya hicieron referencia a una posible disminución de la fracción de eyección y posteriormente de ciertos parámetros vinculados a la función sistólica empleando las nuevas técnicas de doppler tisular (124,274). Esto fue criticado por Kupari que negó la posibilidad de hacer afirmaciones categóricas a este nivel debido a los propios cambios que el alcohol produce en las condiciones de precarga y postcarga y que condicionan la contractilidad cardiaca (275). Para tratar de responder a estas preguntas estudios experimentales comprobaron posteriormente que el alcohol tiene una capacidad depresora del miocardio, independientemente del tono simpático, y de los miocardiocitos, ajena a las condiciones hemodinámicas en estudios in Vitro (280,281).

Sin embargo, estas posibles propiedades depresoras de la contractilidad cardiaca se hicieron especialmente patentes en alcohólicos crónicos o pacientes con disfunción ventricular (31, 47, 279). En estos individuos se comprobó que la ingesta alcohólica no producía un aumento del gasto cardiaco o que dejaba de ser significativa. Regan apreció como el volumen latido se reducía y la presión telediastólica aumentaba tras una ingesta de 81g de alcohol. Además demostró la existencia de una respuesta patológica a un test de postcarga mediante infusión intravenosa de angiotensina y de un deterioro

del índice de contractilidad del ventrículo izquierdo basal en los alcohólicos crónicos (47).

El paulatino deterioro del miocardio tras una ingesta crónica de alcohol ha sido tratado por un número extenso de estudios. Se desarrollan en profundidad en el capítulo 3.3.1. La metodología de los mismos también fue casi siempre parecida. Se reclutaba a individuos que iniciaban un proceso de deshabituación alcohólica y se aprovechaba ese momento para hacer un ecocardiograma. Las mediciones ecocardiográficas se ponían en relación con la cuantía y cronicidad de la ingesta y se comparaba con un grupo control de abstemios (19-21, 23-25, 28, 117, 118). Los primeros trabajos, de perfil hemodinámico, como los de Zambrano y Spondick encontraron cocientes PEP/LVET aumentados, sugerentes de una afectación subclínica de la función sistólica. Sin embargo la gran mayoría de estos estudios que utilizaron ecocardiografía sólo hallaron cambios significativos a nivel estructural o de la función diastólica. Mathews encontró un aumento significativo del septo y masa ventricular izquierda en relación con la dosis acumulada de alcohol en individuos con un historia de un consumo al menos de 12oz de whisky durante 6 años (26). Kino evidenció engrosamiento tanto de septo como de pared posterior en un grupo de individuos con ingesta superior a 75ml de etanol al día (118). Askanas además de esto, mostró un ligero aumento de los diámetros ventriculares y de la relación PEP/LVEF, sugerente de disfunción sistólica, en alcohólicos que consumían más de 12oz de whisky durante más de 5 años (18). Lazarevic encontró tanto un inicial aumento de los diámetros del ventrículo izquierdo como un ulterior engrosamiento de la pared posterior en una cohorte de 89 pacientes con consumo al menos de 80 gramos durante 5 años (24). Urbano-Márquez por su parte encontró una relación proporcional, lineal y directa entre la dosis acumulada de ingesta alcohólica a lo largo de la vida y el descenso de la fracción de eyección y aumento de la masa y volúmenes del ventrículo izquierdo en 52 alcohólicos (28).

-Estudios de las alteraciones estructurales y anatomopatológicas de estos individuos, desarrollados en el punto 3.2.1.

Las alteraciones de la función y estructura miocárdica fueron también motivo de estudio desde el punto de vista de la anatomía patológica. Emmanuel Rubin analizó la biopsia muscular de individuos previamente abstemios a los que se les sometió a una dieta equilibrada pero con ingesta elevada de alcohol durante un mes. Aunque en la microscopia convencional no encontró cambios significativos, cuando analizó las piezas con microscopía electrónica pudo comprobar que en ese periodo de tiempo se había producido edema intracelular, acúmulo de glucógeno y lípidos y alteraciones en la estructura del retículo sarcoplásmico y de las mitocondrias. Estos cambios, aunque más sutiles, fueron similares a los que encontrados por Ferrans y Hibbs en ocho individuos fallecidos pero ya diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica (8,9). Siete piezas procedían de individuos que padecieron una muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca y el caso restante tras un evento de muerte súbita. Las muestras analizadas fueron tomadas de las cuatro paredes de las cámaras cardiacas y del septo interventricular. En ellas, se encontraron diversos grados de fibrosis, áreas parcheadas de fibroelastosis endocárdica, trombos intramurales y colecciones focales de células inflamatorias tanto en epicardio como endocardio. Las miofibrillas tenían una gran variabilidad de tamaño, y mostraban una pérdida relativa del número de estriaciones, edema, vacuolización e hialinización. Los núcleos celulares eran de mayor tamaño de lo normal, tenían una morfología difícil de definir y ocasionalmente mostraban hiperpigmentación. Los autores destacaron la presencia de un gran acúmulo intracelular de lípidos neutros, fundamentalmente en forma de pequeñas gotas citoplasmáticas. Estos mismos autores, en un estudio posterior con microscopia electrónica, hallaron cambios superponibles a los encontrados en corazones que han padecido hipoxia, anoxia o isquemia. Las mitocondrias, al igual que los retículos sarcoplásmicos, se mostraron hinchadas o edematizadas, con alteraciones principalmente a nivel de la cresta. La miofibrilla, tenía su estructura distorsionada asemejándose a una masa homogénea. Los autores volvieron a insistir en la importancia de los depósitos lipídicos, y de glucógeno (8,9).

Sin embargo estos cambios estructurales no parecen ser específicos y, más aún, no se diferencian cualitativamente de los encontrados en la Miocardiopatía

dilatada idiopática (38, 44). Según Teragaki, los cambios aparecidos en los pacientes de su serie sólo se diferenciaron a nivel cuantitativo de las formas idiopáticas. A pesar de un mismo tiempo de evolución del cuadro de insuficiencia cardíaca, los cambios histológicos referidos resultaron más llamativos en la forma idiopática que en la alcohólica, pero cuando aparecían eran indistinguibles en unos pacientes de otros (50).

-Mecanismos de producción de daño miocárdico, desarrollados en el capítulo 3.2.3.

Los estudios de investigación básica han descrito un gran número de mecanismos que podrían estar detrás de las alteraciones funcionales y estructurales descritas previamente. Por ello, el origen de los mismos parece ser multifactorial y vinculado tanto a la molécula de alcohol como a la de su metabolito principal el acetaldehído (34, 35, 48, 49). Esto se describe con detalle en el capítulo 3.3.2.

En concordancia con los estudios previamente mencionados la gran mayoría de trabajos describen disfunciones de las organelas intracelulares que promueven alteraciones en el metabolismo lipídico-energético y de la homeostasis cálcica, especialmente relevantes para la actividad contráctil de las miofibrillas.

Los secuencia de eventos que acontecen en el daño miocárdico por alcohol también han sido todavía motivo de controversia. Aunque algunos autores defienden que el acontecimiento inicial es la aparición de hipertrofia, la gran mayoría acepta que el hecho central es la pérdida de miocardiocitos.

Los mecanismos, desarrollados en el capítulo 3.2.3, son:

- Alteraciones estructurales y funcionales a nivel mitocondrial y del retículo sarcoplásmico
- Cambios en los flujos del calcio citosólico.
- Alteraciones de la función oxidativa mitocondrial
- Desregulación en la síntesis de proteínas

- Cambios estructurales a nivel de los miofilamentos. Disminución de proteínas contráctiles y desproporción entre los diferentes tipos de miofibrillas.
- Cambios en la regulación de la ATPasa de la miosina
- Up-regulation de los canales de calcio tipo L
- Aumento del stress oxidativo
- Alteraciones del DNA. Inducción del gen de la proteína p53
- Fenómenos de apoptosis
- Alteraciones de la membrana celular
- Activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático

Implicaciones de la genética. Desarrollado en apartado 3.2.3.9.

Finalmente, se han identificado mecanismos de índole genética que podrían estar implicados en la fisiopatología de esta enfermedad.

La sospecha de la existencia de una susceptibilidad individual en esta patología se sustenta en el hecho de que solamente un grupo reducido de alcohólicos desarrolla una Miocardiopatía dilatada. Aunque sea demostrado que los alcohólicos crónicos presentan alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo, estas distan cuantitativamente de las exigidas para realizar un diagnóstico de Miocardiopatía dilatada.

A pesar de que Urbano Márquez describió un daño estructural y funcional proporcional a la cantidad de alcohol consumido en la vida, la gran mayoría de autores ha descartado esta teoría (28). Tanto la ausencia de este correlato, como la existencia de la dosis umbral, defendida por Kupari, por encima de la cual algunos alcohólicos desarrollan la cardiopatía, exige la necesariamente la existencia de una susceptibilidad individual (22). El que la vulnerabilidad se sitúe a nivel miocárdico, o en un determinado tipo de metabolismo del alcohol, continúa sin estar aclarado.

Uno de los pocos trabajos que ha analizado la susceptibilidad genética de la miocardiopatía alcohólica fue el publicado por Fernandez Solá en el año 2002

(62). Comparó la prevalencia de los distintos polimorfismos del gen que codifica la enzima de conversión de la angiotensina en una población de 30 alcohólicos con miocardiopatía dilatada con el otra de 27 alcohólicos con función ventricular normal. El polimorfismo DD fue más frecuente entre los alcohólicos que desarrollaban disfunción ventricular (56% vs 8%). Analizado desde otro punto de vista, el 89% de aquellos alcohólicos con el genotipo DD desarrollaron miocardiopatía, mientras que aquellos con el genotipo II o ID sólo lo hicieron en un 13%. Sin embargo, esta vulnerabilidad de perfil miocárdico no parece específico de la miocardiopatía dilatada alcohólica pues ya había sido descrito como predisponente a varios tipos de patologías inclusive de origen no cardiológico.

Por otro lado, Jinhon Duan en 2002 publicó un estudio en el que analizó potencia cardiodepresora del alcohol en función de la actividad de las enzimas implicadas en su metabolismo (101). En este estudio se comprobó que el consumo de alcohol producía un mayor deterioro de la contractilidad en los miocardiocitos en los ratones modificados genéticamente para tener una mayor actividad alcohol deshidrogenasa. El mecanismo por el cual se produjo no fue aclarado, pero parece verosímil que se debiera a una acumulación de acetaldehído. Aquellos roedores a los que se le pautó un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa tuvieron un deterioro adicional d la contractilidad.

Pese a estos indicios, hasta el momento, el rol exacto que juegan los diferentes polimorfismos de los genes relacionados con el metabolismo del alcohol está aún por dilucidar.

Por último, es importante resaltar que la gran mayoría de los estudios que abordaron la fisiopatología y pronóstico de la miocardiopatía dilatada alcohólica fueron completados en el pasado, sin que se hubiera producido el actual desarrollo de diagnóstico genético por ultrasecuenciación. Según datos recientes la etiología genética de la Miocardiopatía dilatada podría llegar a representar hasta el 50% de los diagnósticos. Es posible por lo tanto que muchos de los pacientes analizados en los estudios existiera un substrato genético concreto predisponente al desarrollo de esta cardiopatía.

Son necesarios estudios a este nivel para reconocer el papel definitivo del alcohol como agente causal o como facilitador de esta patología.

En la actualidad, aunque ningún criterio clínico, histológico o inmunohistoquímico se considera patognomónico o singular de esta patología(8, 9, 50), y el diagnóstico sigue siendo considerado de exclusión, los documentos de consenso de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología, consideran a la Miocardiopatía alcohólica como una enfermedad específica del músculo cardíaco y una miocardiopatía específica respectivamente (64, 65). En resumen esto se debe a: al vínculo epidemiológico entre ambas condiciones, a los estudios que muestran los efectos hemodinámicos, ecocardiográficos y estructurales de la ingesta excesiva de alcohol, a la plausibilidad biológica aportada por la investigación básica y a los estudios que describen los efectos de los periodos más o menos prolongados de abstinencia.

Según la Sociedad Europea de Cardiología se clasificaría como una miocardiopatía de fenotipo dilatado y de origen adquirido (ilustración 23 e ilustración 1, pag 27)(65).

- Estudios de respuesta positiva a la abstinencia. Se desarrollan en profundidad en el apartado 3.6.

Otro tipo de evidencia que vincula el consumo excesivo de alcohol con el desarrollo de dilatación y disfunción ventricular izquierda, es la que proviene de trabajos en los que se encuentra una mejoría del pronóstico y de los parámetros de función del ventrículo izquierdo tras completar un periodo de abstinencia (17, 53, 55, 56, 114, 119-121). Por su especial relevancia en esta patología, este grupo de trabajos también serán revisados más adelante de forma individualizada. Por la claridad e información que desprenden sus datos es importante destacar el estudio de Ballester y colaboradores(114). Estos investigadores analizaron los efectos del alcohol y de la abstinencia sobre el miocardio mediante el uso de anticuerpos antimiosina marcados con Indio-111. Este radiotrazador había sido reconocido como un indicador de daño miocárdico irreparable al fijarse al miocardio sólo cuando el sarcolema está roto y la miosina queda expuesta (114). Cuando se comparó la captación del mismo

en un grupo de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica que dejó de beber con otro que continuaba bebiendo se comprobó que la captación de Indio-111 disminuía en los sujetos abstinentes mientras que se mantenía en los que seguían consumiendo alcohol de forma excesiva. Además los autores comprobaron que esta disminución de la captación del Indio-111 también se asociaba a una mejora de la fracción de eyección(114).

Sin embargo, después de más de un siglo de descripciones y de diversas modalidades de estudios, como decimos, existen todavía algunas incógnitas por despejar en la fisiopatología de esta entidad. De entre todas ellas destaca el desconocimiento sobre la cuantía y duración exacta de consumo alcohólico necesario para producir Miocardiopatía dilatada alcohólica. Piano en su revisión de este tema defiende la ausencia de una relación lineal simple (6). A nivel global, a excepción del grupo de trabajo de Urbano-Márquez y Fernández-Sola (28,20), la mayoría de autores defienden una ausencia de proporcionalidad entre la cantidad ingerida de alcohol y sus efectos a nivel estructural y funcional. (22, 23, 26, 27, 114)

A modo práctico, aunque quizás de forma arbitraria, la mayoría de estudios parecen haber llegado a un consenso de utilizar la cifra de 80-90 gramos de alcohol al día durante al menos 5 años, como la mínima necesaria para poder diagnosticar esta cardiopatía(16, 17, 56, 72). Sólo en uno de los trabajos más recientes se ha utilizado una definición diferente (200g/día durante 2 años) (17).

La determinación de la cuantía mínima de alcohol necesaria para hacer el diagnóstico ha variado a lo largo de la historia y ha sido motivo de controversia. Regan, uno de los autores más referenciados y que más ha abordado este tema, defendió la cifra de 80 gramos al día un mínimo de 10 años en la revista Lancet en 1990(187). Para ello citó la revisión de 1971 de otro autor importante, George E. Burch, que en ese mismo año, participó en el primer estudio acerca de la historia natural de la enfermedad en el que, curiosamente,

no se especificó las dosis ni cuantías mínimas para establecer el diagnóstico. En este trabajo en concreto se incluyeron a 4 pacientes con una historia de consumo inferior a 5 años y a 17 individuos con una duración de 6 a 15 años, sin aportar el dato del consumo concreto de cada uno de ellos(71).

Pocos años después, en 1974, Koide y Ozeki publicaron un trabajo en el que trataron de evitar la arbitrariedad que según ellos reinaba en este asunto(188). En el apartado de la discusión de su artículo mostraron como, hasta aquella fecha, los escasos estudios disponibles por entonces habían considerado diversas cuantías que iban desde los 100 a los 200 gramos al día durante 5 y 10 años, pasando por otras cantidades sin una duración concreta. Para este cometido reclutaron a 246 pacientes japoneses en edad laboral a los que se sometió a un chequeo médico completo. Entre otros cometidos y determinaciones se valoró el consumo alcohólico diario y el índice cardiorácico. Se definió consumo excesivo >125ml (100g) de alcohol al día, moderado entre 75-125ml/día, leve <75ml/día y abstinentes si no consumían alcohol. De los 246 pacientes, 13 tuvieron cardiomegalia definida como un índice cardiorácico mayor del 50%. Encontraron que 2 de los 6 individuos con consumo excesivo (33%) superaban este límite, mientras que esto sólo ocurrió en 1 de los 25 sujetos con consumo moderado (4%), en el 5,7% de los 105 consumidores leves y en el 4,5% de los abstemios. La proporción de bebedores excesivos también fue mayor entre los individuos con cardiomegalia (15%) que en el resto de consumidores. Así, señalan que esta cifra de 125ml, y no otra inferior, es la necesaria para producir cardiopatía. Sin embargo, no se especificó la duración necesaria para la aparición de esta cardiopatía, aunque se señale que todos los cardiópatas tenían entre 50 y 70 años y que en un trabajo previo habían encontrado una duración mínima de 10 años.

Esta dosis mínima definida por estos autores japoneses no fue respetada en el segundo trabajo de relevancia que abordó la historia natural de esta enfermedad en ese mismo año de 1974(70). En él, se definió que el consumo de alcohol mínimo necesario para ser incluido en el estudio era 8z de whisky, 0,95 litros de vino o 1,9 litros de cerveza al día (80-90 gramos aproximadamente) durante al menos 5 años. Sin embargo estas cifras pudieron

parecerse a las anteriores pues, según el autor, las medias de consumo fueron significativamente superiores a esa cantidad límite.

A partir de este momento, el resto de trabajos que abordaron la historia natural a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica, tomaron como criterio de inclusión la cifra de 80 gramos al día y la duración mínima de 5 años (16,17,56,72), que sólo fue ampliada a 10 años en un estudio de 14 pacientes de Guillo (55).

Este umbral de 5 años de duración mínima de alcoholismo severo puede ser considerado insuficiente, o demasiado bajo, pues en la gran mayoría de estudios de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica se comprueba como los pacientes incluidos tienen, en general, consumos más prolongados. Sin embargo, como parecen existir dudas sobre una relación directa entre duración de consumo-efecto miocárdico (6,22), y en los estudios con alcohólicos crónicos asintomáticos a partir de los 5 años se aprecian ya cambios estructurales (24), este límite ha quedado aceptado y establecido.

En contra de esto, y de la proporcionalidad directa entre cuantía y efecto, se encuentran nuevamente los datos obtenidos en los estudios realizados con alcohólicos asintomáticos. Analizando detenidamente estos trabajos, se puede comprobar cómo las medias de consumo de estos pacientes, sin síntomas y sin apenas afectación cardiaca, ni estructural ni funcional, fueron recurrentemente superiores a los 80 gramos al día. Más aún, la cifra media de consumo medio de muchas de estas poblaciones de individuos asintomático fueron repetidamente mayores que las encontradas en los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica (6, 18-20, 22, 24, 117, 118). Para mayor confusión, el trabajo de McKenna, como hemos mencionado previamente, encontró que existía una mayor prevalencia de alcoholismo entre los pacientes con Miocardiopatía dilatada, pero entendiendo como tal 20 gramos al día en mujeres y 30 gramos en varones (5). Finalmente, y para mayor disparidad entre estudios, Teragaki definió alcoholismo como el consumo de 75ml durante 10 años (50).

En relación con todo esto, se ha especulado con la posibilidad de que la carga total de alcohol consumido fuera el factor crítico o fundamental. Tanto Matheus, como Urbano-Márquez encontraron que la diferencia entre alcohólicos sintomáticos y asintomáticos no era la cantidad consumida a diario, sino la duración del consumo excesivo y, por lo tanto, la carga total acumulada durante la vida del paciente(26, 28). Sin embargo, tampoco parece existir consenso a este nivel. Kupari en directa referencia al grupo español, señaló que la dosis umbral de consumo acumulado necesaria para producir disfunción ventricular era muy superior (20Kg/kg) a la defendida por Urbano-Márquez (7Kg/Kg) y además defendió que no hay una correlación directa, sino que a partir de ese límite, se eleva el riesgo de padecer esta entidad (22).

Tal como han sugerido otros autores, es posible que otras comorbilidades o variables predispongan a determinados individuos a padecer esta patología y que no dependa únicamente de la cantidad ingerida (6). No es descartable, por lo tanto, la existencia de una susceptibilidad individual, probablemente de origen genético, que predispondría a algunos alcohólicos a desarrollar esta patología.

Este hecho se revisará detenidamente en el apartado siguiente correspondiente a los mecanismos del daño por alcohol descritos hasta la fecha.

3.2. Mecanismos del daño miocárdico por alcohol

Desde hace más de dos siglos se conocen los efectos potencialmente dañinos del alcohol sobre el sistema muscular. En consonancia con esto, desde hace décadas, se ha tratado de identificar, mediante experimentos tanto in vivo como in vitro y tanto en animales como en humanos, los mecanismos y efectos anatómicos que sustentan el efecto perjudicial del alcohol a nivel cardiaco tanto desde el punto de vista molecular, como celular o anatomopatológico.

El objetivo de este apartado es doble. Primero se presentará la evidencia disponible a nivel de los cambios anatómicos y estructurales encontrados en

los corazones de consumidores excesivos de alcohol. Posteriormente se revisarán los posibles mecanismos subyacentes propuestos hasta la fecha.

3.2.1 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Alteraciones histológicas.

Las primeras descripciones anatomopatológicas de la Miocardiopatía dilatada alcohólica proceden de los trabajos de Bollinger de finales del siglo XIX, en relación al estudio del que posteriormente sería denominado “Síndrome de bebedor de cerveza de Munich” (ilustración 27). Inicialmente, sin tener clara todavía la relación causal con el alcohol, hizo la descripción de lo que hoy consideramos una Miocardiopatía dilatada idiopática. Estos corazones, sin lesiones coronarias o valvulares significativas, que tenían mayor tamaño y masas muy superiores a las identificadas en sujetos control (535 vs 322-340 gramos), aparecían sorprendentemente en individuos jóvenes fallecidos precozmente y con mayor frecuencia en Munich que en otras áreas geográficas del Imperio alemán. El vínculo con el consumo excesivo de alcohol estuvo avalado también por la coexistencia en el historial de estos pacientes de otras dolencias relacionadas con el enolismo. El delirium tremens y la cirrosis hepática, además de una frecuente relación con profesional u ociosa con las populares cervecerías de Munich, fue encontrada con frecuencia en estos individuos. En las autopsias Bollinger describió los miocitos de estos corazones como ensanchados, con núcleos alargados y estriaciones longitudinales y transvesales disminuidas. No se apreció clara degeneración grasa pero la fibrosis fue claramente superior al grupo control.

Ilustración 27: Ilustraciones de Bollinger de corazones con el denominado síndrome del bebedor de cerveza de Munich.



Fig. 1 a

Fuente: Munich bier heart. Revisited. Meister. Bietr Path Bd 157 (1-13) 1976

Sin embargo, el conocimiento de las alteraciones histológicas que presenta el corazón del alcohólico crónico deriva fundamentalmente de los estudios histoquímicos y con microscopia electrónica desarrollados por Hibbs y Ferrans en 1965(8, 9). Gracias a estos autores, conocemos que en la Miocardiopatía dilatada alcohólica aparece, en mayor o menor medida, y en distribución más o menos homogénea: fibrosis intersticial, infiltrados inflamatorios, aumento de los depósitos de ácidos grasos y desproporciones en la cantidad relativa de distintas proteínas sarcoméricas. Ulteriores estudios, incluidos aquellos de cohortes con seguimiento prospectivo, parecen haber ido revalidando y confirmando estos hallazgos (8, 9).

Sin embargo estos cambios estructurales no parecen ser específicos y, más aún, no se diferencian cualitativamente de los encontrados en la Miocardiopatía dilatada idiopática (38, 44). Según Teragaki, los cambios encontrados en los

pacientes de su serie sólo se diferencian a nivel cuantitativo de las formas idiopáticas. A pesar de un mismo tiempo de evolución del cuadro de insuficiencia cardiaca, los cambios histológicos referidos resultaron más llamativos en la forma idiopática que en la alcohólica, pero cuando aparecían eran indistinguibles en unos pacientes de otros(50) .

El primero de los trabajos de Ferrans y Hibbs expone los resultados del análisis histoquímico de las autopsias de ocho individuos fallecidos con diagnóstico clínico de Miocardiopatía alcohólica(9). Siete piezas procedían de individuos que padecieron una muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca y el caso restante tras un evento de muerte súbita. Las muestras analizadas fueron tomadas de las cuatro paredes de las cámaras cardiacas y del septo interventricular. En ellas, se encontraron diversos grados de fibrosis, áreas parcheadas de fibroelastosis endocárdica, trombos intramurales y colecciones focales de células inflamatorias tanto en epicardio como endocardio. Las miofibrillas tenían una gran variabilidad de tamaño, y mostraban una pérdida relativa del número de estriaciones, edema, vacuolización e hialinización. Los núcleos celulares eran de mayor tamaño de lo normal, tenían una morfología difícil de definir y ocasionalmente mostraban hiperpigmentación. Los autores destacaron la presencia de un gran acúmulo intracelular de lípidos neutros, fundamentalmente en forma de pequeñas gotas citoplasmáticas, distribuidas de forma difusa en la gran mayoría de los casos y focalizada en el caso de dos individuos. Este hecho fue interpretado como consecuencia de un daño celular multifactorial generalizado, que era desproporcionadamente más marcado a nivel mitocondrial y del retículo endoplásmico. Los mecanismos relacionados se revisan más adelante, pero estos autores destacaron que el acúmulo de lípidos respondía al daño directo por la descomposición de las estructuras celulares lipídicas (membranas y organelas), el acúmulo de triglicéridos de origen exógeno derivada de la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo por el efecto del etanol principalmente, y por la alteración de la función enzimática y metabólica de la mitocondria. Finalmente se informa que la densidad de depósitos de glucógeno fue menor de lo habitual y que la presencia de material amiloide fue descartada.

El siguiente trabajo de estos mismos autores describe los resultados obtenidos mediante el uso de microscopía electrónica(8). Para ello utilizaron muestras procedentes de la autopsia de 6 de los 8 individuos del estudio histoquímico previamente descrito. Según Hibbs y Ferrans, los hallazgos fueron superponibles a los encontrados en corazones que han padecido hipoxia, anoxia o isquemia. Por esto y debido a que la mayoría de estos pacientes fallecieron sufriendo hipoxia o hipotensión, se sostiene en este trabajo que es difícil defender la especificidad de las alteraciones encontradas. Sin embargo, Hibbs informa de una cierta característica secuencia de aparición de eventos. El retículo y los miofilamentos de los individuos con Miocardiopatía dilatada alcohólica, a diferencia de lo encontrado en la isquemia o la hipoxia, siempre se vieron dañados una vez aparecidas las alteraciones mitocondriales. Las mitocondrias, al igual que los retículos sarcoplásmicos, se mostraron hinchadas o edematizadas, con alteraciones principalmente a nivel de la cresta y con un deterioro de su actividad enzimática, también encontrada en la isquemia, la hipoxia y en la miocarditis. Los miofilamentos se dañaban progresivamente hasta terminar abarcando toda la miofibrilla, distorsionando su estructura y asemejándose finalmente a una masa homogénea. Los autores volvieron a insistir en la importancia de los depósitos lipídicos, y en este caso también, en la cantidad elevada de lisosomas y lipofuchina, la cual es inespecífica de esta entidad y cuyo significado se desconoce. Finalmente, el glucógeno, a diferencia de la rápida desaparición tras el fallecimiento encontrada en el estudio previo, para sorpresa de los autores, estaba aumentado y lo que se relacionó con un probable déficit enzimático(8).

3.2.2 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Molécula de etanol y el rol del acetaldehído.

Existe un gran número de estudios que han abordado los mecanismos que producen las alteraciones funcionales y estructurales encontradas en el corazón sometido a alcohol. Pese a los numerosos estudios, el mecanismo

exacto por el que se desencadena la miocardiopatía dilatada alcohólica no es todavía del todo conocido.

Como veremos más adelante, se han descrito alteraciones en el metabolismo lipídico-energético, daños citotóxicos directos, fenómenos proapoptóticos, cambios estructurales en las proteínas contráctiles, disfunción de las organelas intracelulares, alteraciones en la homeostasis cálcica e hiperactivación de sistemas neurohormonales, entre otros mecanismos (127). Sin embargo, a pesar de que todos estos mecanismos parecen relevantes, ninguno de ellos ha explicado toda la fisiopatología por sí mismo (127).

Sea cual sea el mecanismo preponderante, el efecto tóxico del etanol está íntimamente relacionado con su alto grado de solubilidad y su pequeño tamaño que son intrínsecas a las propias características de la molécula (127). Concentraciones plasmáticas de 10-20mmol/l, alcanzadas con consumos moderados, se han visto ya relacionadas con el deterioro de funciones celulares y con el daño de membranas, proteínas y organelas (128). Dosis superiores a 0,6-0,9mg/Kg de peso presentan un efecto prooxidante adicional(129).

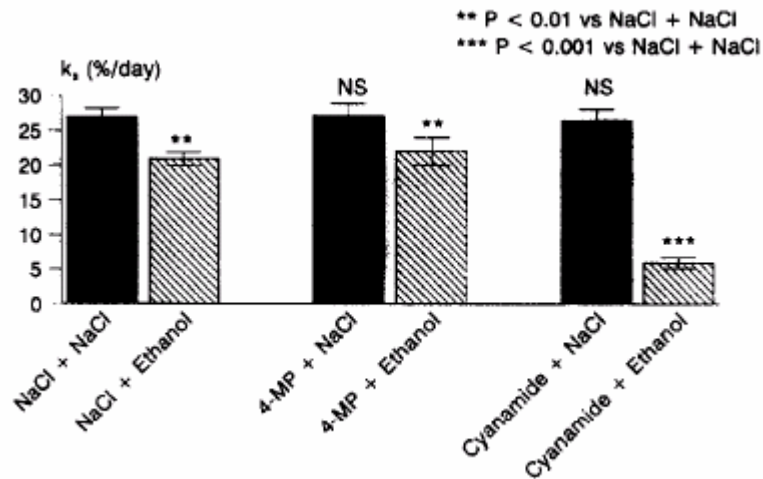
Sin embargo, la fisiopatología del daño celular muscular por alcohol no se explica únicamente por la acción del alcohol etílico. El resultado directo de su metabolización, el acetaldehído, juega un papel relevante y de primer orden. Esta sustancia, producida en el hepatocito por acción de la enzima alcohol deshidrogenasa, no puede ser sintetizada por el miocardiocito o en las células musculares. Su presencia en el miocárdio sólo puede explicarse a partir de su difusión desde el torrente sanguíneo, si ha conseguido evitar la acción de la acetaldehído deshidrogenasa que lo descompone en acetato en el hígado(46).

Debido a su importante toxicidad, los trabajos que han analizado los efectos del acetaldehído han tenido que prescindir de su instilación directa, porque incluso en dosis muy bajas produce un daño celular indiscriminado. El estudio de los efectos que ocasiona se ha basado en el empleo de medidas indirectas como asociar a las infusiones de etanol ciertas cantidades de cianamida. Esta sustancia es un potente inhibidor de la enzima acetaldehído deshidrogenasa,

que produce una disminución en la metabolización del acetaldehído y, en consecuencia, hace más evidentes sus efectos. Esta metodología es la que permitió, por ejemplo, comprobar que aquellas perfusiones de alcohol con cianamida generaban, junto con unos niveles plasmáticos mayores de acetaldehído, una reducción adicional de la síntesis proteica comparado con aquellas perfusiones de alcohol aislado sin este inhibidor enzimático (ilustración 28) (49, 130, 131).

Los efectos nocivos de esta sustancia se ha podido comprobar que se ejercen a varios niveles, gracias tanto a experimentos con modelos animales como humanos. Reduce la aportación de calcio desde el retículo sarcoplásmico al citoplasma, disminuye la síntesis proteica y deteriora el acoplamiento celular de la excitación-contracción y la interacción entre actina y miosina (34, 35, 48, 49).

Ilustración 28: Efecto del acetaldehído y alcohol sobre la síntesis proteica celular (49)



Leyenda: Síntesis proteica en ratas de 150g de peso tras inyección de cloruro sódico (0,15mmol/l), de 4-MP (4-metilpirazola, inhibidor de alcohol deshidrogenasa, 5mmol/kg), de etanol (75mmol/kg de peso) o cianamida (inhibidor de la acetildeshidrogenasa) (5mmol/kg de peso)

Del mismo modo, se ha correlacionado con una disminución de los niveles de ATP, con la depresión de la actividad específica de determinadas enzimas, como la Na/K ATPasa y la adenilato ciclasa, que afectan al transporte de calcio(35, 42, 133) y globalmente con un déficit energético celular (132).

Los efectos tóxicos del acetaldehído también han sido estudiados desde un punto de vista genético. Los polimorfismos relacionados con dotaciones enzimáticas que ocasionan unos niveles mayores de acetaldehído (actividad alcohol deshidrogenasa potente y aldehído deshidrogenasa deficiente) favorecen la aparición de síntomas tales como taquicardia, el “flushing” facial y las nauseas, típicamente presentes tras el consumo alcohólico por algunos individuos. Estos, aunque son la expresión de una toxicidad celular mayor, han sido relacionados con una menor incidencia de alcoholismo pues servirían como condicionamiento negativo del consumo alcohólico(134).

En el ámbito de las cardiopatías y derivado de experimentos con ratas, se sabe que aquellas que, por su dotación genética, sobreexpresan mayor actividad alcohol deshidrogenasa y, que por lo tanto, metabolizaban más rápido el alcohol a acetaldehído, presentaban unos niveles más elevados de este último y asocian un mayor grado de hipertrofia y disfunción ventricular(135).

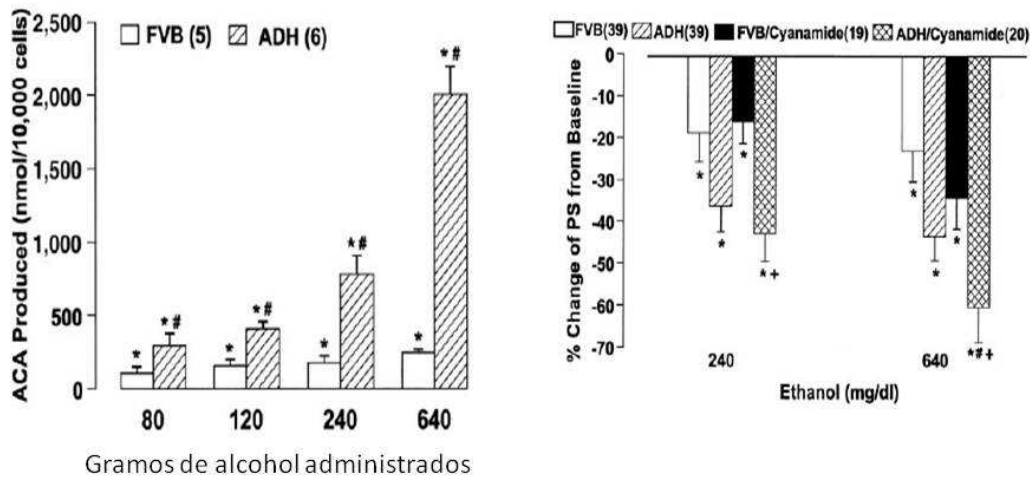
Por el contrario, aquellas ratas con una mayor actividad aldehído deshidrogenasa, y que por lo tanto tienen una metabolización más rápida del

acetaldehído, experimentan una incidencia menor de estas alteraciones funcionales y estructurales(136).

Un trabajo, especialmente interesante a este respecto es el de Jinhon Duan publicado en *Am J Physiol Heart Circ Physiol* en el año 2002 (101). En este estudio se pudo comprobar cómo el consumo de alcohol producía una mayor depresión de la función contráctil en los miocardiocitos de ratones transgénicos, con una mayor dotación enzimática favorecedora de la actividad alcohol deshidrogenasa, que la evidenciada en roedores no modificados genéticamente y con una actividad de esta enzima menor. El mecanismo por el cual se produjo no se pudo aclarar, pero de nuevo, la acumulación de acetaldehído volvió a vincularse al daño orgánico y funcional, en este caso a nivel cardíaco (ilustración 29) (101).

Pese a estos indicios, hasta el momento, el rol exacto que juegan los diferentes polimorfismos de los genes relacionados con el metabolismo del alcohol y su interacción con los genes vinculados con la Miocardiopatía dilatada en el ser humano está aún por dilucidar.

Ilustración 29: Efectos de la dotación enzimática de alcohol deshidrogenasa y los niveles de acetaldehído en la contractilidad de los miocardiocitos (101)



FVB: Ratones no transgénicos

ADH: Ratones con actividad alcohol deshidrogenasa aumentada

Cyanamida: Inhibidor de la aldehído deshidrogenasa

ACA producido: Niveles de acetaldehído producidos

% Change of PS: Cambios en la velocidad pico de acortamiento de los miocitos tras ingesta de alcohol

3.2.3 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Mecanismo general y fisiopatología

Los mecanismos y secuencia de eventos que acontecen en el daño miocárdico por alcohol han sido y son todavía motivo de controversia. A nivel global se discute si el acontecimiento inicial es la aparición de hipertrofia o la pérdida de miocardiocitos. Jankala describió la sobreexpresión de la proteína p21, relacionada con la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, en corazones expuestos al alcohol sin una pérdida significativa previa de cardiomiocitos. Por lo tanto, para este autor, la hipertrofia ventricular izquierda sería el cambio estructural inicial en el corazón del alcohólico que, como en otras cardiopatías, degeneraría a dilatación y disfunción sistólica(137).

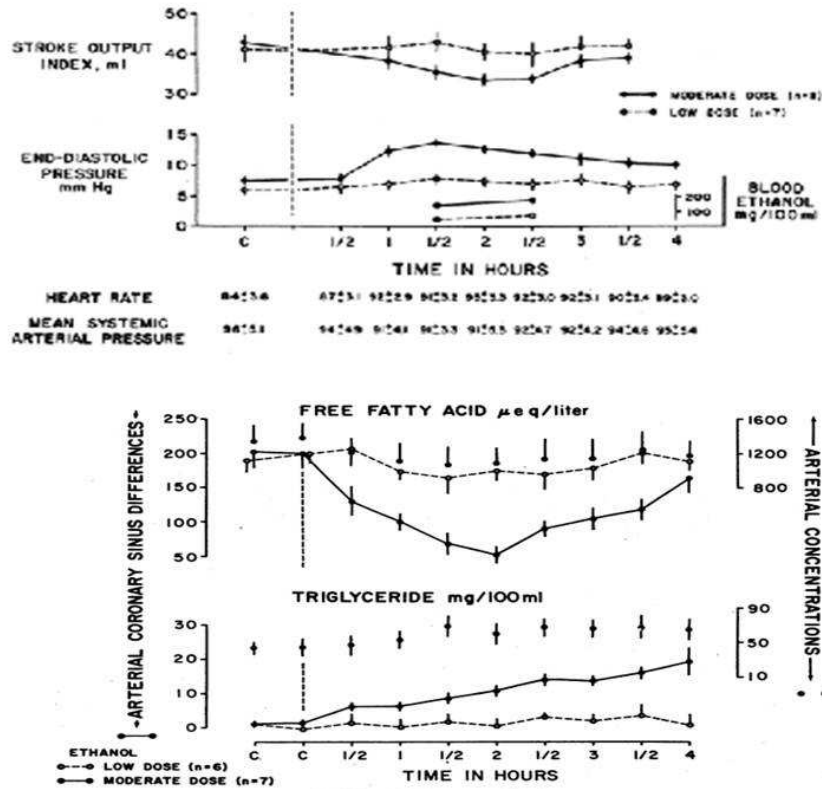
Sin embargo, la teoría más aceptada es la que sitúa el hecho inicial y central en una pérdida de miocardiocitos, sea por necrosis o por apoptosis. Capasso

encontró que los corazones de ratas sometidas durante 8 meses a una dieta rica en etanol padecían un descenso en la proporción de muro miocárdico ocupado por miocitos (4%). Esto curiosamente ocurría con mayor intensidad a nivel epicárdico y se asociaba a un deterioro de la función contráctil(36). Por lo tanto, según esta teoría, y al contrario que la previa, la hipertrofia ventricular izquierda que aparece en la miocardiopatía alcohólica sería un mecanismo compensador, similar al encontrado en otras cardiopatías, como la isquémica.

El número de estudios que ha tratado de explicar las alteraciones histológicas encontradas en el corazón sometido a alcohol es importante y, como tal, también son numerosos los mecanismos propuestos.

Un modelo o concepto que puede ayudar a entender muchos de los eventos que acontecen en esta enfermedad proviene de atender a los cambios que se producen en el metabolismo del miocardio tras una ingesta excesiva de alcohol. Desde los años 60 se conoce que el consumo excesivo de alcohol, tanto en animales como en humanos, produce un aumento de los niveles de los ácidos málico y cítrico y de los iones de potasio y fosfato en el seno coronario de estos corazones (47). Pero sobre todo, ocasiona un descenso en la extracción de ácidos grasos y un aumento de la producción y concentración de triglicéridos. Uno de los trabajos clásicos y más ilustrativos a este respecto fue el publicado por Regan en 1969 (47). Los autores midieron y compararon la concentración de determinadas sustancias, implicadas en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, en el seno coronario y sangre arterial periférica de pacientes expuestos a alcohol. Correlacionaron sus mediciones con los cambios hemodinámicos acontecidos en un periodo de tiempo. Se pudo comprobar cómo tras la ingesta de dosis moderadas (elevadas a nuestro parecer) de alcohol (12oz de whisky 42% en 2 horas), y no de cantidades menores (6oz de whisky 42%), disminuían los niveles de ácidos grasos y aumentaban los de triglicéridos en todo el organismo, pero especialmente y de forma más marcada en el territorio miocárdico (ilustración 30). Esto, además se asoció con cambios hemodinámicos que traducían un deterioro de la capacidad contráctil del corazón: aumento de la presión telediastólica asociado a una reducción del volumen minuto (47).

Ilustración 30: Cambios metabólicos y hemodinámicos producidos tras una ingesta leve y moderada de alcohol (47)



Este modelo de daño miocárdico a nuestra opinión es de los que mejor enlaza con los hallazgos histopatológicos descritos anteriormente y con algunos otros mecanismos que se describirán más adelante. Es coherente con las rutas descritas del metabolismo del etanol, con la aparición de concentraciones aumentadas de triglicéridos y ácidos grasos en el interior de la célula miocárdica, descritas en los estudios anatomopatológicos antes mencionados, y justificaría, como veremos más adelante, parte del daño mitocondria debido a los efectos tóxicos demostrados de los etilésteres de ácidos grasos sobre su fosforilación oxidativa (159, 160). Esto es de especial importancia pues la mitocondria, como se describe en su apartado correspondiente, es una de las organelas más firmemente implicada en la fisiopatología de esta enfermedad y cuya disfunción puede provocar la muerte celular.

Sin embargo, estos cambios en el perfil metabólico, no son los únicos procesos vinculados a la fisiopatología del daño miocárdico por alcohol. Se han descrito daños miocíticos directos, fenómenos proapoptóticos, cambios estructurales en las proteínas contráctiles, disfunciones en las organelas intracelulares, alteraciones en la homeostasis cálcica e hiperactivación de sistemas neurohormonales, entre otros mecanismos. A pesar de ello, aunque los datos derivados de todos estos mecanismos son relevantes, ninguno de ellos por sí solo parece que explique toda la fisiopatología de la enfermedad (127).

En los siguientes apartados se resumen los principales mecanismos o hechos patológicos descritos en relación al daño miocárdico producido por el alcohol.

3.2.3.1 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Alteraciones nutricionales.

Las primeras teorías sobre la fisiopatología de la miocardiopatía alcohólica relacionaban la disfunción ventricular con defectos o desbalances nutricionales. Esto estaba basado en la descripción previa de diversas cardiopatías cuyo origen se debía a carencias nutricionales, que se dan con frecuencia también en el alcohólico. Son los casos del déficit de selenio o enfermedad de Keshan, la carencia de tiamina o enfermedad de Beriberi y de la fibrosis miocárdica por carencia de Zinc(138).

Sin embargo, esta forma de entender la Miocardiopatía alcohólica pasó a un segundo plano al comprobar que el efecto cardiodepresor del alcohol es independiente del déficit nutricional acontecido, tanto en modelos animales como humanos controlados por variables dietéticas y antropométricas(28, 46, 47,117).

El otro mecanismo que clásicamente era invocado en la fisiopatología del desbalance nutricional de la Miocardiopatía alcohólica era, sin embargo, ocasionado por un exceso, en este caso de cobalto. Este síndrome, conocido como corazón del bebedor de cerveza de Quebec y compuesto por una miocardiopatía dilatada con derrame pericárdico severo, signos predominantemente de bajo gasto y coloración violácea de la piel, se relacionó

con la suplementación que se hacía con este mineral en la cerveza(139, 140). El cobalto se comprobó que competía a nivel celular con el calcio y el magnesio y que parecía alterar tanto el metabolismo de los ácidos grasos como la vía del piruvato. La alta incidencia de este síndrome que se registró por primera vez en Canadá se redujo y pasó a la historia al dejar de añadir cobalto a la cerveza(139, 140).

Finalmente, y en relación a todo esto, cabe destacar que dos estudios han encontrado que una suplementación de la dieta con ácido fólico y vitamina B1 puede frenar el daño miocárdico producido por el consumo de alcohol(141, 142).

3.2.3.2 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Fenómenos proapoptóticos.

Chen y sus colaboradores encontraron en preparaciones de miocitos expuestos a concentraciones muy elevadas de alcohol unos niveles elevados de ADN fragmentado y de las proteínas Bax y caspasa 3 que, según los autores, eran muy sugerentes o indicativos de un aumento de la actividad apoptótica (143). Sin embargo, se ha señalado que las concentraciones de alcohol a las que se sometió a estos corazones de roedores fueron suprafisiológicas y muy superiores a las que un ser humano puede tolerar (500 y 1000mg/dl) sin producirle depresión respiratoria y el consiguiente fallecimiento(6). En relación a esto, Jankala se opuso también a esta teoría al no encontrar signos evidentes de apoptosis con 500mg/dl de etanol perfundidos durante 150 minutos(137).

Sin embargo la teoría proapoptótica ha sido considerado factible y coherente tras los resultados de los trabajos con microscopía electrónica de Hibbs (9) en los que apreciaban núcleos de tamaño reducido e hiperpigmentados, muy sugerentes de estar sufriendo muerte celular programada. Como curiosidad señalar que, en el trabajo de Chen, el aporte de IGF-1, el factor de crecimiento insulina-like, atenuó el efecto proapoptótico que se medía en suero(143).

3.2.3.3 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Alteraciones a nivel de la membrana celular.

Existe suficiente evidencia para defender la existencia de una acción tóxica del etanol sobre las membranas celulares que altera su permeabilidad y su función transportadora de iones(133). Sin embargo, los mecanismos exactos no son del todo conocidos y parecen diferir en la intoxicación aguda y en el consumo crónico. La ingesta aguda de alcohol ha sido relacionada con un aumento de la permeabilidad de la membrana, mientras que el consumo crónico se ha vinculado con todo lo contrario (42, 43). Esto último se ha utilizado para explicar el fenómeno de tolerancia que permite a los alcohólicos crónicos soportar unos niveles de alcoholemia mayores sin sufrir la desadaptación psíquica característica del intoxicado.

Tanto unos como otros trabajos, han dividido los efectos en: los ejercidos directamente sobre la estructura de la membrana celular y en aquellos que alteran las señales de transducción internas. El etanol y los alcohóles de cadena corta tienen una estructura que les permite penetrar rápidamente y sin dificultad a través de las membranas lipídicas, anclarse a través de su grupo hidroxilo a la zona polarizada y dañar los puentes de hidrógeno existentes entre los diferentes componentes. Con luz fluorescente polarizada se comprobó que a partir de concentraciones en sangre de 20mm, la estructura de la membrana se desordenaba y aumentaba la movilidad de los grupos acil de los fosfolípidos(42, 43).

Las consecuencias biológicas exactas de esta interacción membrana-etanol no están aclaradas completamente. Se sabe que afecta tanto de forma indiscriminada como específica a determinados lípidos, proteínas y enzimas, y que ejerce su efecto tanto a nivel local, en proteínas de la membrana citoplasmática (Na/K-ATPasa, la adenilato ciclasa), como en otras distantes y vinculadas a la acción conjunta con organelas citoplasmáticas (citocromo oxidasa mitocondriales o la Ca-ATPasa del retículo por ejemplo).

Adaptación de las membranas. Tolerancia de membrana.

Los mecanismos de respuesta de adaptación o tolerancia al alcohol parecen depender de la membrana celular. En los trabajos de Chin y Goldstein en cerebros murinos, y posteriormente en modelos con ratas, se demostró que aquellos animales crónicamente expuestos al alcohol desarrollaban resistencia a sufrir desórdenes en las membranas con concentraciones de alcohol, de 50-150mM, que normalmente los producían(144, 145). Aunque existen lagunas en el entendimiento de la fisiopatología de este proceso, Hoek ha descrito que aquellos cambios relacionados con la tolerancia a largo plazo parecen depender fundamentalmente de efectos sobre los fosfolípidos de membrana y que aquellos a corto y medio plazo dependen de las señales de regulación interna(41-43).

Cambios en la composición de fosfolípidos.

En modelos animales con empleo de cromatografía líquida se han estudiado los cambios en la composición de fosfolípidos de membrana en relación al consumo crónico de alcohol y su posible relación con el desarrollo de tolerancia. El método utilizado consistía en crear lisosomas a partir de determinados fosfolípidos, extraídos de membranas celulares de animales con importante ingesta alcohólica, e infundirlos en un grupo control. En estos trabajos se encontró que la tolerancia de membrana se relacionada únicamente con la composición en fosfolípidos. Concretamente fosfatidilinositol y la cardiolipina mitocondrial (146-148).

La cardiolipina de las membranas sometidas a alcohol de forma crónica presentó una disminución de la cantidad de linoleico (148, 149). Los cambios producidos sobre ambos fosfolípidos se especula que podrían condicionar unas uniones más o menos fuertes entre lípidos o proteínas de la membrana que influiría sobre las características de mayor o menor permeabilidad (148, 149).

Mecanismos de transducción interna

La segunda línea de explicación de los mecanismos de tolerancia celular hace referencia a las modificaciones que el alcohol ejerce sobre la fosfolipasa C. Esta enzima, asociada a receptores de membrana y proteínas G, ha sido descrita como una de las piedras angulares de los fenómenos de transducción

de señales a nivel intracelular(42). Su acción suele ser corta, pero sus efectos pueden mantenerse en el tiempo modulando las características celulares a largo plazo. Además, su acción la ejerce en parte sobre derivados del fosfatidilinositol, antes mencionado, que pondrá en funcionamiento segundos mensajeros, fundamentalmente el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP3). Estos activarán diversas kinasas que controlan múltiples funciones y estructuras propias de cada línea celular (42, 149).

En relación con el efecto del alcohol, el inositol trifosfato es de especial importancia pues aumenta la concentración de calcio intracelular a través de su liberación desde los depósitos intracelulares (ilustración 31). Este aumento del calcio citosólico es una de las principales respuestas encontradas tras el consumo de alcohol (150) y pone en funcionamiento diversas kinasas calcio dependientes. El otro segundo mensajero, el DAG, activará la protein kinasa C que tiene la capacidad de inhibir la formación del IP3, ejerciendo un feedback negativo, y frenando así la cascada de respuestas que aumentan el calcio intracelular. En este sentido, el contenido y tipología del DAG ha sido propuesto como un posible modulador a medio plazo de la actividad del inositoltrifosfato y por lo tanto del etanol. Por el contrario los inhibidores de la protein kinasa C, como por ejemplo H7, se considera que actúan como potenciadores de los efectos del alcohol a nivel intracelular (41).

Ilustración 31: Adaptación celular al alcohol. Efectos y trasducción de señales a nivel de la membrana celular (42)

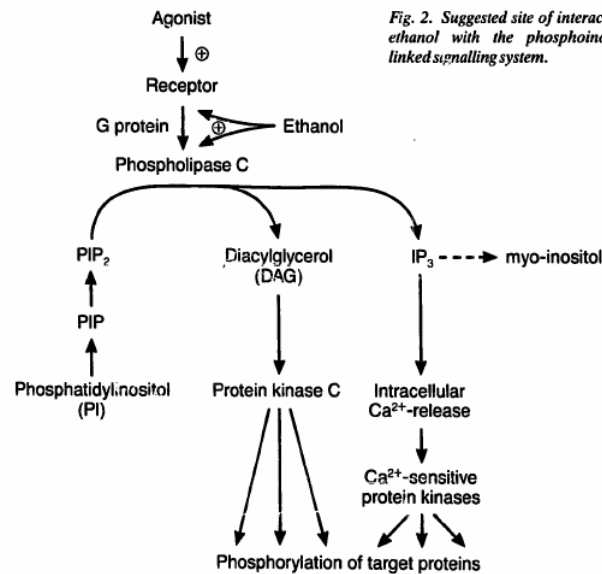


Fig. 2. Suggested site of interaction of ethanol with the phosphoinositide-linked signalling system.

Leyenda: Agonist=agonista de receptor. PIP=Fosfatidilinositol. Phospholipase C= Fosfolipasa C. Ethanol= etanol. Diacylglycerol= Diacilglicerol. IP3= Inositol trifosfato. Intracelular Ca release= liberación de calcio intracelular. Ca sensitive protein kinasas= Proteinkinasas dependientes de calcio. Phosphorylation of target proteins= Fosforilazón de proteínas-diana

3.2.3.4 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Alteraciones en las bombas de calcio o en la homeostasis del calcio intracelular.

El calcio y la regulación de su homeostasis son fundamentales para el correcto funcionamiento de cualquier célula del organismo. En el caso concreto del miocardiocito tiene un papel fundamental adicional. Tanto las modificaciones de los flujos de calcio entre el espacio extracelular y el citoplasma, como la sensibilidad de los miofilamentos a este ión regulan la función contráctil del miocito.

Las concentraciones en el citoplasma son reguladas por la membrana celular, la mitocondria y el retículo sarcoplásmico, que lo almacena y dona según necesidades a través de proteínas transportadoras como los canales L-calcio y la bomba intercambiadora Na/Ca. Por lo tanto, cualquier alteración a estos niveles puede ser la causa de defectos en los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción y de la disfunción ventricular encontrados en corazones sometidos crónicamente a alcohol.

Aunque algunos investigadores negaron la existencia de variaciones en las concentraciones intracelulares de calcio, las respuestas anormales al calcio extracelular y la sobrecarga intracelular por este ión han sido descritas en los miocardiocitos expuestos a alcohol (37, 151). Wu encontró que la disfunción ventricular desarrollada por ratas alcoholizadas durante siete semanas disminuía con un tratamiento basado en bloqueantes de los canales del calcio tipo verapamil, cuyo efecto es inhibir las corrientes de entrada de calcio en la célula(152).

También en favor de esto, Guppy y Littleton describieron un aumento del número de canales de calcio y un ascenso del umbral de saturación de los canales de tipo L, probablemente como mecanismo compensador de un daño de los mismos producido por alcohol(39). Daziger y Thomas mostraron cómo concentraciones de alcohol >300mg/dl producían una disminución de la corriente de entrada de calcio en el miocardiocito que se correspondía también con una disfunción contráctil(153, 154).

En relación a esto, Guppy y Littleton también mostraron que tras un exceso de consumo de alcohol, la sobrecarga de calcio y el uso de agonista de los canales de calcio provocaban una respuesta anormal de la tensión arterial, con un descenso de la tensión diastólica y una atenuación del ascenso de la sistólica, quizás como respuesta a un efecto inotrope negativo(39).

Sin embargo, como decimos, otros autores no han encontrado ninguna modificación en la concentración intracelular de calcio y han propuesto como mecanismo alternativo la pérdida de sensibilidad al calcio por parte de los miofilamentos. Esta teoría serviría, a diferencia de la anterior basada en experimentos a corto plazo, para explicar los cambios producidos en el miocito tras un consumo crónico de alcohol. En un modelo con roedores sometidos a ingesta alcohólica durante 7 meses, Figueredo observó que no se producían variaciones en los niveles intracelulares de Ca ni en la actividad Ca-ATPasa del retículo sarcoplásmico comparado con un grupo control(155).

El trabajo, al igual que otro publicado un año después por Piano, circunscribió el defecto a un deterioro del manejo del calcio únicamente a nivel de los

miofilamentos, que mostraban una disminución de la sensibilidad al calcio(155, 156).

En favor también de esta teoría, se encuentran los efectos del acetaldehído descritos anteriormente sobre la ATPasa calcio-dependiente miofibrilar y el estudio de Capasso en el que se mostró cómo las miofibrillas de ratas sometidas a un consumo alcohólico de 8 semanas de duración veían alterada su actividad ATPasa-Mg en respuesta al calcio(36). Además mostró que esta actividad aumentaba en el ventrículo izquierdo mientras que en el ventrículo derecho disminuía. De esta manera, según el autor, se igualaba la actividad enzimática entre ambos ventrículos al ser basalmente más alta en el ventrículo derecho.

Tanto para unos como para otros, el incorrecto manejo del calcio, junto a la fibrosis, y a la pérdida de miocitos, explicarían las alteraciones en la fase de relajación y la prolongación de los tiempos de contracción isovolumétrica e isotónica frecuentemente encontrados en los estudios ecocardiográficos en alcohólicos(36).⁷

3.2.3.5 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Disfunción de organelas intracelulares.

La mitocondria y el retículo sarcoplásmico tienen un papel fundamental en el metabolismo, captación y manejo del calcio. En la literatura existe suficiente evidencia para defender que la disfunción ventricular encontrada en la miocardiopatía alcohólica proviene, al menos en parte, de un daño infringido a las mitocondrias y al retículo sarcoplásmico(8, 9).

La mitocondria es una organela fundamental para la función cardíaca. Se estima que es responsable de aproximadamente el 90% de la energía consumida por el músculo cardíaco, y que está detrás de la producción del 20% de las proteínas del miocardiocito(158).

En los miocardiocitos sometidos a una sobrecarga de alcohol, las mitocondrias presentan importantes alteraciones morfológicas. Los aumentos de tamaño, fusiones, y defectos en la membrana externa y cresta mitocondrial, descritos podrían estar detrás de las disfunciones encontradas en su metabolismo y en el manejo que hace del calcio (8, 9, 157).

Como se revisó en el apartado del metabolismo del alcohol, en el ser humano, el consumo de alcohol favorece la modulación o redireccionamiento del mismo hacia la producción de ácidos grasos, triglicéridos y esteatosis hepática(94). Esto podría tener implicaciones importantes en la función mitocondrial pues los etilésteres de ácidos grasos demostraron ser tóxicos para la fosforilación oxidativa mitocondrial(159, 160).

La inhibición de la respiración mitocondrial, unida a la disfunción de diversas enzimas como las del ciclo del ácido tricarboxílico, parecen estar en relación con la función de captación y fijación del calcio, cruciales para la función contractil del miocardiocito (161-163). En el estudio histoquímico de Ferrans y Hibbs se observó una disminución de la actividad oxidativa de diversas enzimas mitocondriales con un acúmulo de lípidos proporcional a la disminución de las actividades enzimáticas (8). Fue especialmente importante en los casos de la succinil deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa e isocítrico deshidrogenasa. También se vieron afectadas, pero en menor medida, las deshidrogenasas de los ácidos glutámico y málico, y la DPN-diaforasa.

Sin embargo, Hibbs y Ferrans indicaron también que esta disminución de la actividad oxidativa no es específica de la miocardiopatía alcohólica y que se puede ver también en otras miocardiopatías y en la hipoxia severa (8,9).

Finalmente, la exposición crónica al alcohol se ha relacionado con una reducción significativa también en la síntesis mitocondrial de proteínas estructurales sarcolemicas e interfibrilares, que se ha cuantificado en un 23% y 26% para la ingestión crónica y aguda respectivamente (164) .

Otra organela implicada de forma clave en el mantenimiento de la homeostasis cálcica es el retículo sarcoplásmico. Aquellos retículos sometidos crónicamente a alcohol muestran un aspecto edematizado y dilatado (8) con un deterioro

funcional que provoca la depleción de su contenido en calcio, que se ha defendido que es proporcional a la cuantía de la exposición a alcohol (153). Esto se ha relacionado con problemas en la captación del calcio por lesión directa de los canales de calcio y con consecuencias deletereas en los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción (161, 165).

3.2.3.6 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Disminución o sobreproducción de proteínas.

Los primeros investigadores que defendieron la teoría de la disminución de síntesis proteica en relación al consumo del alcohol fueron Schreiber y colaboradores. Estos investigadores comprobaron, in vitro, que dosis elevadas de etanol en sangre (140mmol/l) producían una inhibición de la síntesis proteica que no se apreciaba con concentraciones menores(49).

La mayoría de los trabajos posteriores, in vivo, se inspiran o se basan en los experimentos completados por Tieman y Ward (166). Estos autores diseñaron un modelo que perfundía alcohol hasta conseguir unos niveles en plasma de aproximadamente 50 mmol/l. Posteriormente midieron la concentración de las diferentes proteínas diluidas en el plasma. Comprobaron que la tasa de síntesis de un conjunto de proteínas analizadas, contráctiles o no, descendía globalmente en un 41%. De manera desglosada: un 60% en el hígado, un 75% las del sistema muscular, 45% las cardíacas, 59% las renales y 73% en las plasmáticas. Siddiq posteriormente ideó un estudio para discriminar el rol tanto del etanol como del acetaldehído en esta disminución en la producción de proteínas. Para ello añadió a la perfusión de etanol por un lado un inhibidor de la enzima alcohol deshidrogenasa que disminuía los niveles de acetaldehído, y por otro lado un inhibidor de la acetaldéhidó deshidrogenasa, para elevar la concentración de acetaldéhidó en plasma. Se comprobó como la perfusión que aumentaba la concentración de acetaldéhidó se relacionaba significativamente con un mayor descenso de la síntesis de proteínas, que aquella compuesta sólo por alcohol o por la que asociaba un inhibidor del metabolismo del etanol a acetaldéhidó (131).

Los siguientes estudios al respecto analizaron los efectos ocasionados específicamente sobre distintas proteínas integrantes del miocito. Meehan encontró que tras dos meses con una dieta con cantidades elevadas de alcohol, los corazones de las ratas presentaban unos niveles desproporcionalmente elevados de la cadena pesada de miosina beta (B-MHC) en comparación con la isoforma alfa de la misma proteína (167).

Preedy, en cambio, apreció un descenso de la densidad de proteínas constituyentes de los miofilamentos, HSP y desmina, sin afectar a vimentina, actina, tropomiosina I y cadenas ligeras I y II de miosina(45).

Sin embargo, aunque el significado clínico de estas variaciones o desproporciones es motivo de especulación, nadie ha defendido que justifique la disfunción ventricular de estos pacientes.

3.2.3.7. Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Papel del sistema renina angiotensina y sistema nervioso simpático.

La activación de los sistemas hormonales adrenérgicos y del eje renina-angiotensina-aldosterona se ha relacionado repetidamente con el desarrollo de hipertrofia ventricular y con la progresión de la disfunción ventricular y la insuficiencia cardiaca. Del mismo modo, sea por una acción directa o indirecta, se ha comprobado que el consumo excesivo de alcohol produce un aumento de la actividad adrenérgica, del número de receptores adrenérgicos cardiacos y de las concentraciones de adrenalina y noradrenalina en orina (33, 168, 169). Todo ello sugiere que estos sistemas juegan un papel relevante en la fisiopatología de esta miocardiopatía, máxime cuando los efectos profibróticos y prohipertróficos, típicamente relacionados con estas hormonas, son frecuentemente encontrados en la histología de la miocardiopatía alcohólica(8, 50).

Para ahondar en este concepto, Chen estudió el eje renina-angiotensina de 22 perros con consumo elevado de alcohol. Para ello dividió a su población en tres grupos. El primero recibió alcohol, el segundo alcohol e irbesartan, un inhibidor del receptor de la angiotensina, y el tercero únicamente placebo. Como

resultado encontró que el consumo crónico de alcohol se asociaba a un aumento de la densidad de receptores de angiotensina y de la actividad de este eje hormonal. Esto, a su vez, se asoció a una depresión de la función contráctil, que se redujo en aquellos a los que se aportaba medicación bloqueante de los receptores de angiotensina(170).

Posteriormente en otro trabajo con roedores, se matizaron estos hallazgos mostrando que el aumento de la actividad de la enzima de conversión tanto en plasma como en tejido cardiaco no se producía hasta 12 meses después del inicio de consumo de alcohol, cuando ya se había producido dilatación ventricular izquierda desde el octavo mes(171). Estos hallazgos motivaron que los autores otorgaran un papel secundario o reactivo a este eje hormonal más que un hecho inicial y singular. Finalmente, sólo como adelanto de lo revisado más adelante, a nivel genético se ha comprobado que aquellos individuos alcohólicos que desarrollan disfunción ventricular tienen una mayor prevalencia del polimorfismo DD en el gen que codifica la enzima de conversión de la angiotensina (62). La explicación fisiopatológica a la presencia aumentada de este polimorfismo entre estos sujetos radicaría en que los pacientes con Miocardiopatía alcohólica gozarían de unos niveles más altos de esta enzima y de su producto, la angiotensina, con respecto a alcohólicos que no desarrollan disfunción ventricular. Sin embargo, esto no es algo específico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica. Este polimorfismo DD del gen la enzima de conversión se ha vinculado a múltiples cardiopatías con fisiopatología independiente del alcohol (172, 173).

3.2.3.8. Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Stress oxidativo.

El mecanismo exacto y la importancia relativa del stress oxidativo en el daño miocárdico por alcohol no han sido aclarados hasta el momento. Sin embargo, tanto la ingesta aguda como crónica de alcohol, se ha comprobado que produce una reducción de la capacidad antioxidante endógena y un aumento de los radicales libres(116).

Uno de los posibles mecanismos que se ha encontrado relacionado con este fenómeno consiste en la inducción de la isoforma CYP2E1 del citocromo p450 generadora de radicales libres. El resultado directo de la acumulación de estos radicales libres es el daño o deterioro de ácidos nucleicos y estructuras proteicas, hidrocarbonadas y lipídicas que comprometería la integridad estructural y funcional del miocardiocito(174, 175).

3.2.3.9. Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Diferencias de género y predisposición genética.

A pesar de la proporcionalidad defendida por algunos autores (28), revisando los múltiples estudios que han cuantificado la ingesta y los efectos del alcohol en humanos, no parece que exista una relación simple y directa entre la cantidad del alcohol consumido y el grado de hipertrofia, dilatación y disfunción sistólica o diastólica (18, 19, 22, 23, 114, 118).

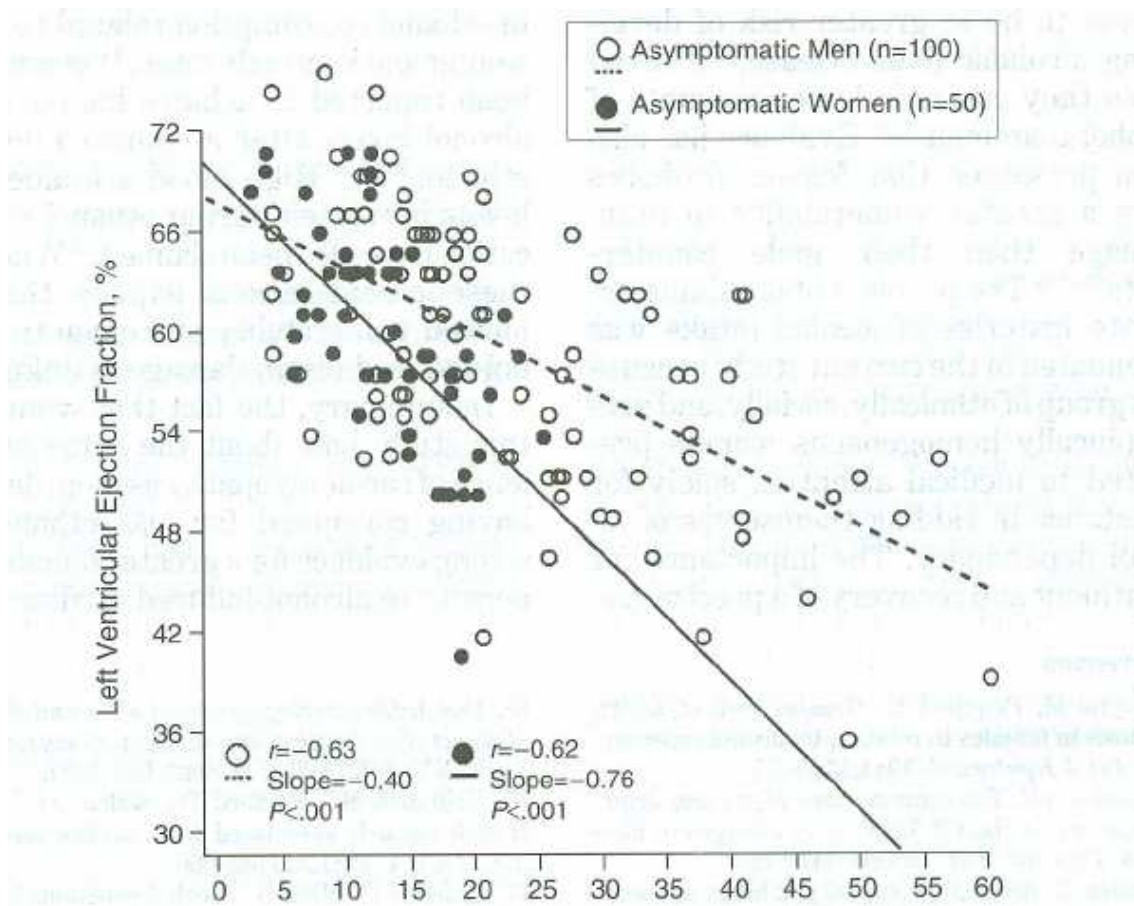
Este hecho, por necesidad, sugiere la existencia de distintos grados de susceptibilidad individual al alcohol, que podrían estar mediados genéticamente, además de posibles factores de confusión como el índice de masa corporal o el grado de hidratación de los individuos analizados.

De entrada, y en relación con esto, el efecto del alcohol sobre el músculo cardíaco parece depender, al menos en parte, del género del individuo. En un estudio liderado por Fernández-Solá con 10 mujeres y 26 varones diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica, se mostró que el diagnóstico de Miocardiopatía dilatada alcohólica se asoció a un menor consumo medio de alcohol en las mujeres que en los varones (176). Esta cohorte fue seleccionada a partir de una población consecutiva de individuos atendidos en su unidad de desintoxicación alcohólica. Aquellos pacientes que presentaban grado funcional II-IV de la NYHA y que además cumplían criterios de Miocardiopatía dilatada con fracción de eyección inferior al 50% eran incluidos en el estudio. En este trabajo, aunque los criterios de inclusión no definían una cantidad mínima de alcohol necesaria para ser reclutado, se indicó que la dosis mínima en las mujeres fue de 80g/día y en los varones de 120g/día. Para un consumo medio

en mujeres de 124 ± 58 gr/día la fracción de eyección media encontrada fue del 36%, mientras que en los varones, 194 ± 56 gr/día de alcohol se asociaron a una fracción de eyección media del 31%. De forma adicional los autores, defendieron una mayor susceptibilidad al alcohol en las mujeres al encontrar que para una fracción de eyección dada estas reportaban un consumo alcohólico menor. Además la prevalencia o proporción de Miocardiopatía dilatada alcohólica dentro del grupo completo de alcohólicos fue mayor entre las mujeres que entre los varones (0,43% vs 0,25%) (176).

Posteriormente, los mismos autores redundaron en este concepto mostrando que un determinado consumo de alcohol acumulado producía un mayor grado de disfunción sistólica en mujeres que en hombres (63). En este estudio, se mezcló a una población alcohólicos crónicos sin historia de cardiopatía, atendidos en la consulta de desintoxicación, con los casos excepcionales de alcohólicos que consultaron en el servicio de urgencias por un episodio compatible con insuficiencia cardiaca. Reclutó de esta manera a 50 mujeres y a 100 varones. Entre los alcohólicos no descompensados el consumo medio de alcohol fue de 137 g/d durante 17 años en mujeres y 252 g/día durante 17 años en varones. Aquellos con descompensación de insuficiencia cardiaca reconocieron un consumo de 162 g/día durante 24 años en el caso de las primeras y 198 g/día durante 23 años en los varones. Con estos antecedentes el 12% de las mujeres y el 15% de los varones tuvieron una fracción de eyección inferior al 50%. Sin embargo, la pendiente de la curva que relacionó la fracción de eyección con el consumo acumulado de alcohol mostró decrementos mayores de la capacidad contráctil por cada aumento del nivel de ingesta entre las mujeres que entre los hombres (ilustración 32).

Ilustración 32: Correlación entre la fracción de eyección y la dosis acumulada de alcohol consumido diferenciado por sexos (63)



Leyenda: Left ventricular ejection fraction= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En abscisas los Kg de alcohol acumulados al hacer la valoración cardiológica. Puntos negros y línea continua= mediciones en mujeres. Puntos blancos y línea discontinua= mediciones en varones

Finalmente, y a pesar de que las mujeres reconocieron un consumo de alcohol un 40% inferior al de los hombres, la fracción de eyección media no resultó distinta entre ambos sexos.

Sin embargo, también se pueden encontrar datos que respaldan lo contrario en la literatura. Wu en un trabajo publicado en 1976, comparó mediante fonoelectrografía a un grupo de 22 hombres alcohólicos con 14 mujeres con similar nivel de ingesta alcohol (15oz de alcohol durante 16 años y 14oz durante 14 años respectivamente). Encontró que las mujeres alcohólicas presentaban una menor incidencia de anomalías de la función sistólica subclínicas que los varones. El ratio periodo preeyectivo/tiempo eyectivo resultó ser significativamente mayor en varones alcohólicos que en aquellos

que conformaban un grupo control de no alcohólicos. Por el contrario, en el género femenino apenas se modificaron estos tiempos, lo que según los autores traducía una menor susceptibilidad al alcohol. Las mujeres alcohólicas presentaron un ratio de 0.322 ± 0.015 , que no fue significativamente diferente del 0.310 ± 0.001 del grupo control de mujeres abstemias. Los varones alcohólicos vieron aumentado este conciente, 0.410 ± 0.020 , tanto comparado con un las mujeres como con un grupo de varones alcohólicos sin cardiopatía (177). Es de destacar, que al igual que en el resto de trabajos que analizaron las manifestaciones preclínicas de los alcohólicos, Wu sólo incluyó a pacientes sin historia de cardiopatía ni signos de insuficiencia cardiaca.

En cuanto a los trabajos que han abordado los efectos y susceptibilidad al alcohol desde un punto de vista puramente genético, hay que decir que la cuantía de los datos es reducida y que el análisis se ha hecho desde dos puntos de vista distintos. Por un lado están se han valorado los efectos que el consumo de alcohol pueden generar sobre los genes, y por otra parte el de la predisposición que determinada dotación genética puede ejercer sobre el miocardio del consumidor crónico.

En relación a los efectos del alcohol sobre el ADN o información genética, Jankala, en un experimento con ratas, encontró que el gen p53 se expresaba con mayor intensidad en ratas expuestas a alcohol que en las del grupo control(137). Previamente, Teragaki había mostrado que en las biopsias de los pacientes alcohólicos con miocardiopatía dilatada existía una carga de mutaciones del ADN mayor que en un grupo control. Cuatro de los 10 pacientes estudiados presentaron 5 mutaciones que habían sido relacionadas con diversas enfermedades mitocondriales, y que no aparecieron en ninguno de los controles (178).

En cuanto a la diferente susceptibilidad al alcohol basado en la dotación genética que tiene un individuo en concreto existen pocos trabajos. Con más repercusión en el campo de la cardiopatía isquémica que en el de la Miocardiopatía dilatada en sí misma, Hines mostró que el gen que codifica la enzima alcohol deshidrogenasa tiene determinados polimorfismos que condicionan una actividad enzimática de metabolismo más lento del alcohol

que favorece unos niveles más altos de HDL y así una menor incidencia de eventos coronarios y de cardiopatía isquémica (40). En este trabajo, 396 pacientes con antecedentes de infarto, procedentes del estudio Physicians Health Study, fueron comparados con un grupo control. Para un determinado nivel de consumo de alcohol, aquellos homocigotos para el alelo gamma2 que consumían al menos una bebida alcohólica al día, tuvieron una incidencia menor de eventos que se asoció a un nivel más elevado de HDL en plasma(40).

Más específicamente relacionado con el ámbito de la Miocardiopatía alcohólica es el trabajo de Fernandez Solá, publicado en el año 2002 y ya comentado anteriormente (62). En este estudio de casos y controles se vinculó el polimorfismo del gen que codifica la enzima de conversión de la angiotensina con el desarrollo de un mayor grado de daño miocárdico. El polimorfismo denominado DD se encontraba de forma significativa más frecuentemente en los alcohólicos que desarrollaban disfunción ventricular que en aquellos con una función sistólica normal. Concretamente el 56% de los alcohólicos con FEVI reducida ($\leq 55\%$) tenían el polimorfismo DD comparado con el grupo control, de función ventricular normal, en el que sólo estaba presente en el 8% de los individuos. Por tanto, los sujetos con genotipo DD tenían una probabilidad 16 veces mayor de presentar disfunción ventricular comparado con aquellos con el genotipo I (62).

Sin embargo, como hemos mencionado previamente, este polimorfismo es inespecífico de este tipo en concreto de cardiopatía. El genotipo DD se ha encontrado repetidamente más elevado en individuos con diversas dolencias tales como infarto de miocardio (172), Miocardiopatía hipertrófica (179) e incluso enfermedades reumatológicas. De especial importancia, en relación con esta tesis doctoral, es el trabajo de Raynolds, publicado en Lancet en 1993, en el que se encuentra una prevalencia aumentada de este genotipo DD en 2 poblaciones de Miocardiopatía dilatada, una isquémica y otra no isquémica. Comparado con un grupo control, la presencia del genotipo DD fue un 48% superior en la población de Miocardiopatía dilatada idiopática y un 66%, en la población de MCD isquémica (173).

Finalmente, resaltar un estudio publicado en 2002 en el que se objetivó que los miocardiocitos de ratones transgénicos, con una mayor dotación enzimática favorecedora de la activa alcohol deshidrogenasa, presentaban mayor depresión de la función contráctil en comparación con ratones no modificados genéticamente. El mecanismo por el cual se producía no se pudo aclarar, pero de nuevo, la acumulación de acetaldehído volvió a vincularse a daño orgánico y funcional. En este caso a nivel cardíaco(101).

3.2.3.10 Mecanismos del daño miocárdico por alcohol. Hipertensión arterial.

Aunque el consumo agudo de alcohol tiene un efecto vasodilatador y reductor de la postcarga en las horas que siguen inmediatamente a la ingesta, la cronicidad en su hábito se ha vinculado precisamente con lo contrario, con el desarrollo de HTA (180, 181). Las discordancias encontradas en las intensidades de los efectos generados podrían radicar en el diferente momento en el que se hacen las determinaciones de tensión en relación al momento de la ingesta. Aquellas tensiones tomadas en la postingesta inmediata podrían estar infravaloradas por el efecto vasodilatador del alcohol(180). Sin embargo, repetidamente, en los alcohólicos crónicos se ha encontrado una prevalencia de HTA superior a la población general y una reducción de las cifras tensionales cuando cesan la ingesta enólica (182, 183).

La elevación de la tensión arterial se ha estimado que se sitúa entre 2 y 5 mmHg(184). Parece que es de mayor cuantía en la subpoblación de hipertensos que en la de alcohólicos normotensos(180), superponible o adicional al efecto de la obesidad(184) y que no se diferencia el efecto de las distintas bebidas (vino o cerveza) para una cantidad dada de alcohol (40g) (185).

Esto ha hecho que haya sido considerado como uno de los posibles mecanismos generadores de hipertrofia ventricular izquierda y posteriormente de disfunción ventricular. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la relación parece someterse a un vínculo en J, como en el caso de la mortalidad

cardiovascular. Algunos trabajos demuestran que aquellos que beben de forma moderada, no superando los 30-40g al día, no presentan cifras de presión arterial más elevadas que en los abstemios(181).

Los mecanismos que inducen un aumento de la tensión arterial en el paciente alcohólico crónico no están claramente descritos. Se ha vinculado a los efectos mencionados sobre el sistema renina angiotensina-aldosterona, a la activación del sistema simpático adrenérgico, a la alteración de flujos iones transmembrana que aumentan el tono vasomotor, y con la secreción de cortisol e insulina por resistencia a la misma (186).

3.3. Efectos del alcohol sobre la función ventricular del ventrículo izquierdo.

El consumo crónico y excesivo de alcohol ha sido reconocido como una potencial causa de Miocardiopatía dilatada. Así es recogido en los vigentes documentos de consenso tanto de la Sociedad Europea de Cardiología como de las americanas AHA y ACC (64, 65).

Sin embargo, la cuantía exacta de alcohol necesaria para producir cardiopatía es motivo de controversia. Para Regan esta cifra rondaría la cantidad de 80 gramos al día durante al menos 10 años(187), para Urbano Márquez la afectación sería proporcional a la dosis acumulada, siendo de alto riesgo cifras superiores a 7Kg (28), y para Kupari a existiría una dosis umbral en 20g/kg de peso (22). A este respecto, también son relevantes los datos aportados por Koide y Ozeki, que sitúan la dosis diaria necesaria en torno a 125ml, sin especificar duración, pero advirtiendo que algunas etnias, como las asiáticas, lo pueden padecer con cifras menores(188).

Sin embargo todas estas cifras son superiores a las consideradas en algunos de los trabajos más relevantes sobre este tema. McKenna en su estudio epidemiológico consideró como consumo excesivo la cantidad de 30 gramos al día para varones y 20 gramos al día en mujeres, atendiendo a la pérdida de efectos beneficiosos a esos niveles según se había observado a nivel poblacional (5). Finalmente, los trabajos que han abordado la historia natural de

la enfermedad a largo plazo han utilizado como criterio de inclusión un consumo ≥ 80 g al día durante 5 años(16, 17, 56, 72).

En este apartado se revisa la evidencia disponible en relación a los estudios que han aportado datos tanto de cuantía de consumo alcohólico como de dimensiones, grosores y función ventricular de los individuos reclutados en sus cohortes. En la tabla 3 se sintetizará más adelante la información más relevante.

A “grosso modo” este conjunto de trabajos se puede dividir en dos grandes grupos. El primero estaría compuesto por los estudios en los que se analizan distintos parámetros ecocardiográficos de poblaciones de alcohólicos, asintomáticos desde el punto de vista cardiológico. En general, todo ellos completados con el objetivo de valorar los cambios preclínicos del consumo excesivo de alcohol. El segundo grupo de estudios estaría formado por aquellos trabajos que analizan la historia natural de poblaciones que padecen Miocardiopatía dilatada asociada a un consumo excesivo de alcohol. De estos, también se pueden extraer datos para ser comparados, gracias a que generalmente tienen una visita inicial en la que se recogen parámetros ecocardiográficos como la fracción de eyección y los diámetros ventriculares.

3.3.1. Estudios de función y estructura ventricular izquierda en alcohólicos crónicos asintomáticos.

En 1980 Askanas publicó un trabajo en el American Heart Journal que incluyó a 73 individuos asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, ingresados en un centro de desintoxicación, por consumir un mínimo de alcohol equivalente a 12oz de whisky (115gr, 11UA) durante al menos 5 años(18). Todos eran menores de 45 años para limitar la prevalencia de cardiopatía isquémica y ninguno tenía historia de cardiopatía, HTA o DM. Los sujetos incluidos en el trabajo fueron sometidos a un estudio ecocardiográfico y comparados con dos cohortes de individuos menores de 45 años. Una de abstemios asintomáticos y otra de pacientes alcohólicos con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca. La primera estuvo compuesta de 30 sanitarios

abstemios y asintomáticos. La segunda de 9 consumidores de alcohol con insuficiencia cardiaca, en los que no se especificó ni la cuantía ni la duración del consumo. A nivel ecocardiográfico el grupo con alcoholismo crónico presentó un mayor grosor septal, de pared libre y por lo tanto de masa cardiaca. Esto fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$), debido a que el 52% tuvo un aumento marcado que superó en 2 desviaciones standard al grupo control. El aumento de los diámetros dentro de la población de alcohólicos fue también significativo. Sin embargo en la discusión, los autores reflejan la dudosa relevancia clínica que tuvieron las diferencias entre ambos grupos (Diámetros medio diastólico y sistólico de 49,5mm y 31,1mm en alcohólicos y 47,2mm y 30,4mm en controles) pues resultaron muy distantes de las encontradas habitualmente en la miocardiopatía dilatada. En la población analizada no se encontró ningún caso de disfunción ventricular. Cuando se dividió a los alcohólicos en dos grupos en función de la duración del consumo (5-14 años vs 15-30 años) tampoco se hallaron diferencias en masa, dilatación o fracción de eyección entre ambas cohortes. Por otro lado, la población de individuos con insuficiencia cardiaca, compuesto únicamente por 9 pacientes, tenía claramente dilatación y disfunción ventricular izquierda pero no se especifica y cuantía y la duración del consumo y por lo tanto no pude ser comparado con los alcohólicos sin cardiopatía(18).

Al año siguiente Kino publicó en el British Heart Journal un trabajo con 145 pacientes remitidos a un centro de desintoxicación con una historia de consumo de alcohol superior a 75ml (60gr, 6 UA) durante un periodo de al menos 5 años(118). Todos ellos se encontraban asintomáticos. Hipertensos, diabéticos y cardiopatías habían sido nuevamente excluidos. Con el objetivo de analizar si los cambios estructurales eran proporcionales a la cuantía del abuso, se dividió la cohorte entre aquellos cuyo consumo se situaba entre 75-125ml y aquellos en los que era superior a 125ml. A nivel electrocardiográfico no se encontraron diferencias, a excepción de una prolongación del QTc (430ms), en el 43% de los alcohólicos. Se hizo estudio ecocardiográfico a 12 bebedores moderados y 22 severos y se comparó con un grupo control de 13 individuos sin hábito alcohólico. El grosor septal fue mayor en ambos grupos de alcohólicos que en los controles ($1,05 \pm 0,2$ en moderados, $1,03 \pm 0,17$ cm en

severos vs $0,77 \pm 0.14$ cm en controles). La pared posterior de los alcohólicos moderados también fue mayor que en los dos otros grupos y la masa miocárdica progresivamente mayor según el consumo de alcohol. Los bebedores severos resultaron ser, por lo tanto, los que mayor masa desarrollaron, 132 ± 28 g/m², que además resultó ser estadísticamente significativa. Sin embargo, no se apreciaron diferencias entre los tres grupos a nivel de diámetros ni de fracción de eyección del ventrículo izquierdo(118).

Ese mismo año, la revista *American Heart Journal* publicó el trabajo de Mathews en el que se analizaron dos poblaciones de alcohólicos crónicos atendidos en el Hospital de Veteranos de Washington(26). La primera cohorte estuvo compuesta por 22 individuos asintomáticos con un consumo de al menos 12oz de whisky durante más de 6 años (la mayoría más de 15 años). La segunda población incluyó a 11 pacientes con insuficiencia cardiaca e historia de consumo excesivo de alcohol durante al menos 10 años, de la cual no se especifica cuantía. Los autores no especifican si el reclutamiento se hizo durante el mismo periodo que la cohorte de alcohólicos asintomáticos. Si esto fue así, se estimaría que la prevalencia de insuficiencia cardiaca entre los alcohólicos alcanza el 33%, lo cual parece desmedido. En el grupo de alcohólicos asintomáticos, los grosores medios de septo y pared libre fueron de un 10% y 11%, significativamente mayores que en el grupo control. Los diámetros diastólicos y sistólicos medios, 51 y 33mm de media, resultaron también un 8% y un 12% mayores respectivamente que los encontrados en el grupo control. El máximo diámetro diastólico registrado fue de 58mm en un individuo con IMC>1,8m². La fracción de acortamiento en alcohólicos crónicos fue semejante al grupo control. En los 11 individuos sintomáticos los diámetros fueron mayores y la fracción de acortamiento deprimida, ambos de forma estadísticamente significativa(26).

En 1985 Dancy publicó en *Lancet* un estudio similar a los previos, realizado sobre una población de 33 pacientes en seguimiento por hepatopatía alcohólica(117). Los autores no concretan en el trabajo la cuantía ni duración del alcoholismo. Nuevamente se volvió a apreciar un aumento del grosor miocárdico, que en este caso sólo era significativo a nivel de la pared libre de

ventrículo izquierdo. Destaca el hallazgo de un diámetro telediastólico medio en los alcohólicos significativamente mayor que en el grupo control (49mm vs 45mm). La fracción de acortamiento y el diámetro telesistólico, sin embargo, no mostraron diferencias significativas(117).

Lazarevic, en el año 2000, completó un estudio ecocardiográfico con 89 pacientes que iniciaban un programa de deshabituación alcohólica(24). Todos ellos tenían historia de consumo de más de 90 gramos al día, al menos 4 veces a la semana y durante al menos 5 años. Como en los casos previos se excluyeron los cardiópatas conocidos y los que habían padecido algún episodio previo de insuficiencia cardiaca. Para tratar de conocer la secuencia de cambios estructurales, dividieron a la población en tres grupos en función del tiempo de abuso enólico: 5-9 años, 10-15 años y más de 15 años (tabla 2). Se realizó ecocardiografía doppler a todos los pacientes y a un grupo control de 30 individuos sanos para comparar desde un punto de vista estructural y funcional, tanto sistólico como diastólico a los cuatro grupos. Al dividir a las poblaciones según duración de enolismo, se pudo analizar la secuencia de acontecimientos que aparecían en la evolución. El primero fue un incremento del volumen ventricular izquierdo y una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica, lo que sugiere una alteración de la función de relajación diastólica del ventrículo izquierdo. A continuación, en el segundo grupo en cronicidad, se produjo un aumento de la masa, principalmente a costa de la pared lateral, y de una prolongación del tiempo de deceleración del llenado pasivo mitral. El último hallazgo en aparecer fue un aumento de la velocidad del llenado activo u onda A con un descenso de la relación E/A asociado(24). La crítica que se desprende de esta secuencia de eventos propuesta se puede hacer en relación a que la edad media de los diferentes subgrupos de alcohólicos va progresivamente aumentando mientras que la del grupo control permanece similar al grupo intermedio. La edad media del grupo con consumo de más 15 años es 11 años mayor que la del grupo de 5-9 años de abuso alcohólico y 7 más que el grupo control. Eso por si solo podría explicar algunas de las diferencias entre grupos. Por otro lado, destaca que tras 15 años de alcoholismo severo, la fracción de eyección se mantiene normal, el grosor máximo alcanzado es 9,4mm, sin alcanzar criterios de hipertrofia, y el aumento

de volumen si bien es significativo, no sobrepasa los 75ml/m² , claramente inferior a los habitualmente encontrados en los pacientes con MCD.

Tabla 2: Estudio de la evolución de medidas ecocardiográficas en función del tiempo de evolución del consumo alcohólico excesivo (24)

Variable	Controls	Alcoholic Patients				All
		Group S	Group I	Group L		
	n = 30	n = 31	n = 31	n = 27	n = 89	
EDVI (mL/m ²)	65 ± 7	74 ± 8*	72 ± 7†	72 ± 10‡	73 ± 8‡	
ESVI (mL/m ²)	21 ± 2	25 ± 4*	24 ± 4	25 ± 5§	25 ± 4‡	
EF (%)	67 ± 2	66 ± 3	67 ± 4	66 ± 5	66 ± 4	
LVMI (g/m ²)	79 ± 8	86 ± 18	94 ± 15*	93 ± 16*	91 ± 17‡	
PWT (mm)	8.3 ± 0.7	8.8 ± 0.9	9.4 ± 1.1‡	9.1 ± 1.0§	9.1 ± 1.0	
IVST (mm)	8.9 ± 0.8	8.6 ± 1	9.0 ± 1.1	9.1 ± 0.9	8.9 ± 1.0	

Leyenda: Grupo S: duración del consumo alcohólico excesivo durante 5-9 años, Grupo I: duración del consumo alcohólico durante 10-15años. Grupo L: duración del consumo alcohólico durante más de 15 años. All: grupo total. EDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. ESVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. EF: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. LVMI: masa ventricular izquierda indexada por índice masa corporal. PWT: grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo. IVST: grosor del septo ventricular.

Probablemente, el estudio más frecuentemente citado en el ámbito de la miocardiopatía alcohólica es el de Urbano Márquez publicado en New England Journal of Medicine en 1989 (28). Los autores reclutaron 46 pacientes seleccionados aleatoriamente entre aquellos que acudían a la consulta de deshabituación alcohólica de su hospital. Como en los estudios previos, en el artículo se indicó que no padecían ninguna sintomatología de cardiopatía ni enfermedad conocida. 2 pacientes con FEVI disminuida fueron excluidos por tener lesiones coronarias en una angiografía. A este grupo se incorporaron 6 pacientes que acudieron al servicio de urgencias con un cuadro de IC durante el mismo periodo de reclutamiento de 8 meses para, según explicaron, abarcar todo el abanico de fenotipos que el alcoholismo puede provocar. El consumo medio de la primera cohorte fue de 243 g al día durante 16 años, algo inferior a la de los 6 individuos con IC que tenían una historia de consumo de 286 gramos al día durante casi 25 años. De su población total, 12 tuvieron fracciones de eyección inferiores al 50% y sólo 5 claramente por debajo del 40%(28). No se informó de la distribución de su procedencia, consulta de deshabituación o servicio de urgencias. La notoriedad y singularidad de este estudio radica en el hecho de que es el prácticamente el único, que defiende

una correlación lineal entre la cantidad de alcohol consumido y tanto el grado de disfunción sistólica como el aumento de masa miocárdica.

Kupari en su trabajo publicado en *American Journal of Cardiology*, ajustando los resultados por otras variables como edad, tensión arterial o tabaquismo, parece rechazar esa proporcionalidad o correlación directa entre la cuantía del consumo de alcohol y los efectos provocados en el miocardio(22). En este estudio reclutó a 78 pacientes que habían ingresado para iniciar una terapia de desintoxicación, y al igual que en los trabajos previos, no tenían historia ni síntomas de cardiopatía. Su consumo medio de alcohol había sido 294g/día durante 13 años. Como en los casos previos, comparado con un grupo control encuentra diferencias significativas en la cuantificación de la masa miocárdica (85 ± 2 vs 77 ± 2 gr/m²) y en el grosor de la pared posterior (11 ± 0.2 vs 10 ± 0.2 mm). La función sistólica valorada a partir de la fracción de acortamiento muestra una leve disminución de la capacidad contráctil en alcohólicos (30 ± 0.7 vs 32 ± 0.7) que roza la significación estadística ($p=0.057$). A nivel de las cualidades funcionales del miocardio sólo encuentra diferencias en el cociente entre el periodo preeyectivo/total tiempo de eyección más elevado en el grupo de alcohólicos (0.36 ± 0.01 vs 0.33 ± 0.01). La variación de los volúmenes cardiacos, en contra de lo publicado previamente, no muestra diferencias significativas a nivel del diámetro diastólico indexado por superficie corporal (26 ± 0.3 mm/m² vs 25 ± 0.4 mm/m²). Sólo aparecen diferencias, y de manera sutil, en los diámetros sistólicos indexados (18 ± 0.3 vs 17 ± 0.3 mm/m²). Los autores además destacan que ninguna de las diferencias significativas guardó una correlación directa con la intensidad del consumo de alcohol (cantidad o duración) a excepción del grosor de la pared posterior (coeficiente 0.36 p 0.01)(22).

En este trabajo, Kupari critica los resultados del estudio de Urbano-Márquez defendiendo que el diagrama de puntos que el grupo español diseña para relacionar alcohol y grado de disfunción sistólica no se asemeja a una correlación lineal directa y proporcional. Le parece, como en su estudio, una correlación horizontal en la que sobrepasado un determinado umbral de consumo la fracción de eyección presenta mayores riesgos de caer y la masa

miocárdica de aumentar. En relación con sus propios hallazgos, sitúa este umbral o límite de mayor riesgo en una cantidad de alcohol acumulada correspondiente a 20Kg de etanol/Kg de peso o 12 años de consumo de alcohol mantenido (22).

Un año antes de este trabajo, este mismo autor, había publicado otro estudio que tenía como objetivo encontrar alteraciones subclínicas funcionales en una cohorte de individuos que al igual que en los casos previos, iniciaban un programa de desintoxicación sin historia de enfermedad o sintomatología cardiológica(23). La cohorte estuvo compuesta por 32 pacientes que referían una historia de consumo medio de alcohol de 297 gramos al día durante 20 años. Comparado con el grupo control, los alcohólicos no mostraron diferencias significativas a nivel de los diámetros ni de la fracción de acortamiento. En cambio, los alcohólicos sí mostraron un llenado diastólico pasivo mitral (onda E) alterado, con una velocidad máxima menor y una pendiente de desaceleración y tiempo de relajación significativamente mayores. Según el autor, estos hallazgos, definitorios del típico patrón de llenado mitral de alteración de la relajación, son congruentes con el aumento del espesor miocárdico que se asocia a un deterioro de su distensibilidad y capacidad de llenado. A su vez lo relaciona con los hallazgos de modelos animales donde se comprueba que el consumo excesivo de alcohol produce una alteración de metabolismo del calcio. Los hallazgos en conjunto le hicieron concluir que las anormalidades funcionales que caracterizan a esta cardiopatía son más de tipo diastólico que sistólico y que, como en el artículo previamente revisado, no guardan una proporcionalidad con el grado de abuso alcohólico(23).

La polémica pareció mantenerse en el tiempo entre Kupari y los grupos españoles pues Fernández-Solá en el año 2000 publicó un trabajo en el que defendió que el daño diastólico era proporcional a la cuantía de la ingesta de alcohol(20). Analizó la velocidad de la onda E del llenado pasivo mitral, cuya cuantía es proporcional a las presiones en la aurícula izquierda, y su relación con la onda A del llenado activo auricular en 35 alcohólicos con disfunción ventricular sistólica y en 77 pacientes con función sistólica preservada. Encontró que la pseudonormalización, indicativa de un mayor deterioro

diastólico, y que la cuantía del aumento de la onda E y su relación con la onda A era proporcional a la cantidad y duración de la ingesta, e independiente de la edad(20). También afirmó que el patrón de pseudonormalización se apreciaba más en aquellos pacientes con disfunción sistólica asociada(20).

De especial importancia es subrayar que los trabajos anteriormente expuestos estudian poblaciones de individuos seleccionados. No se trata de trabajos que recojan de manera consecutiva o, a modo de estudio descriptivo transversal, a todos los alcohólicos atendidos consecutivamente en una consulta u hospitalización. O bien padecían insuficiencia cardiaca, y se reclutaban por presentar además un consumo excesivo de alcohol, o bien son alcohólicos crónicos de los cuales se han excluido a los que presentan cardiopatía. En algunos casos mezclan a ambas poblaciones y los autores se atreven a estimar incidencia de cardiopatía entre alcohólicos.

Uno de los pocos trabajos que no realizó un reclutamiento seleccionado de pacientes fue el de Manolio, publicado en 1991(25). Los investigadores analizaron la masa y dimensiones cardiacas de forma transversal en una cohorte de 4491 individuos de la población de Frammingham. Sin embargo, en el texto se informa que los individuos se encontraban aparentemente libres de enfermedad cardiovascular. La cohorte fue sometida a un análisis de sus medidas ecocardiográficas y se analizaron en función de la cuantía de la ingesta de alcohol. El objetivo fundamental fue hacer un estudio multivariado, centrado principalmente en la hipertensión arterial, para tratar de identificar un posible efecto hipertrofiante del alcohol, independientemente de la presencia o no de hipertensión. En el análisis univariado el grado de alcoholismo, la edad, la tensión arterial y el peso y la altura se asociaron a una mayor hipertrofia. Los resultados, ajustados por edad, índice de masa corporal e hipertensión entre otros, indicaron que existía un aumento de masa proporcional a la cuantía de la ingesta de alcohol en los varones pero no en las mujeres. Cuando se analizaron los resultados en función del tipo de bebida alcohólica se encontró una correlación positiva en ambos géneros independientemente del tipo de bebida, a excepción del caso de los licores que presentaban una correlación negativa en mujeres. Aunque no se aportan los datos, se indica en el texto que

no hubo ninguna correlación entre la cantidad de alcohol consumido y la fracción de acortamiento(25).

Bertolet elaboró un importante estudio no sólo por el número de pacientes reclutados, 162, sino por la singularidad de no excluir de entrada a los pacientes que presentaban antecedentes de síntomas o enfermedad cardiológica(19). De hecho, esta cohorte incluyó a 4 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y a un 26% de individuos que consumía cocaína u otras drogas además de alcohol. No se excluyeron hipertensos ni fumadores, que eran el 100% de la población. Sin embargo los autores refieren que no se incluyeron los sujetos que presentaban un mal estado general. El consumo necesario para ser reclutado era de 240 gramos al día, sin especificar duración del consumo. A nivel electrocardiográfico 4 pacientes tenían ondas Q significativas, 2 de ellos eran individuos con cardiopatía conocida, y otros 5 sujetos tenían alteraciones en el QRS. En el estudio de la función ventricular con angiografía nuclear se encontraron 29 pacientes con disfunción ventricular, de los cuales 22 asociaban alteraciones segmentarias de la contractilidad, 4 de ellos con historia de cardiopatía isquémica documentada. Sólo 7 (4%) pacientes tuvieron disfunción ventricular sin alteraciones segmentarias, que fueron los calificados como pacientes con Miocardiopatía alcohólica. Su FEVI media fue 45,8%, siendo la más baja del 35%(19). En este grupo la media de consumo fue de 263 gramos al día durante 19 años. No se informa de medidas de volumen ni de grosores parietales. No se encontró ninguna correlación entre el tipo de bebida, la cuantía o la duración del alcoholismo con la función ventricular por lo que se sugiere que debe existir una predisposición individual(19).

Sin seleccionar a los pacientes en función de sus antecedentes o sintomatología también disponemos de un trabajo de Viñolas y Bayés de Luna, publicado en el libro "El vino y la salud"(91). Los autores estudiaron a 19 pacientes alcohólicos crónicos consecutivos, reclutados en una consulta del departamento de toxicología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, independientemente de la presencia o no de historia previa de cardiopatía. No se especifica la cuantía y duración del alcoholismo del grupo

pero se afirma que tienen un consumo medio superior a 200gr/día durante más de 10 años. El hallazgo más frecuente entre estos pacientes fue la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Un 26% de los individuos tenía un grosor >12 mm y en el 47% era superior a 11 mm. Sólo 2 pacientes eran hipertensos por lo que esto parecería indicar que la hipertrofia ventricular es una manifestación precoz de la enfermedad. Destaca el hecho de que ninguno de los pacientes estudiados presentaba disfunción sistólica(91).

Otro estudio que analiza las características de una población no seleccionada de consumidores de alcohol fue el completado por Kajander y Kupari(189). Estudiaron a una población de 432 individuos consecutivos fallecidos de muerte súbita en función de la historia de consumo alcohólico. No se excluyeron diabéticos, hipertensos, fumadores ni aquellos sujetos con cardiopatía isquémica. Se analizaron las necropsias y se compararon los hallazgos dividiendo a la población en 4 grupos en función del consumo de alcohol (<12, 12-72, 72-180 y >180 g/d). Se apreció que las cavidades ventricular derecha e izquierda y el peso del corazón fueron proporcionales a la cantidad de alcohol consumido. Cuando se realizó un subanálisis de los pacientes sin signos de cardiopatía isquémica la asociación se vió modificada. Apareció nuevamente una relación en U entre el consumo medio de alcohol y el tamaño de la cavidad ventricular izquierda. La cavidad ventricular izquierda fue mayor en aquellos con consumo <12g/d (11cm²) y >180g/d (10cm²) que en aquellos con consumo intermedio 9,4 y 7,7 cm² respectivamente. En la cavidad ventricular derecha se reprodujo esta correlación, pero sin significación estadística(189).

3.3.2. Estudios de pacientes alcohólicos con Miocardiopatía dilatada.

En este capítulo se incluyen sólo aquellos trabajos en los que se recoge tanto una cuantificación del consumo de alcohol como de la fracción de eyección o del diámetro diastólico de pacientes diagnosticados de miocardiopatía dilatada alcohólica. Por ser estudios que abordan la historia natural de la enfermedad y los efectos de la abstinencia serán revisados en profundidad en próximos apartados.

Gavazzi publicó en el año 2000 los resultados referentes a la historia natural de 338 pacientes con miocardiopatía dilatada, de los cuales 79 tenían historia de consumo superior a 80 g/d de alcohol, durante al menos 5 años, o de 100 g/d durante un mínimo de 2 años(17). Su cohorte al inicio del estudio refirió un consumo medio de 177 ± 96 g durante 14 ± 11 años, llegando así a una dosis acumulada de 12 Kg por Kg de peso. La fracción de eyección de este grupo en la visita inicial fue del $28\pm 9\%$ (17).

Teragaki publicó en 1993 un trabajo con 23 individuos con insuficiencia cardiaca que habían reconocido un consumo de alcohol medio de 147 ± 17 ml durante una media de 31 años, o lo que es lo mismo, una dosis acumulada de $29,4\pm 3,9$ Kg de alcohol/Kg de peso(50). La fracción de eyección no fue aportada pero el diámetro diastólico medio era de $64\pm 0,2$ mm. En la publicación se pueden repasar las dosis acumuladas de cada uno de los 23 pacientes y comprobar cómo no existe una correlación entre los diámetros y la cantidad de alcohol acumulada(50).

Guillo estudió la evolución de una población de 14 individuos diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica, prestando especial atención al cumplimiento de la abstinencia. Al inicio del seguimiento, la media de consumo había sido de 228 ± 61 gramos durante 13 ± 4 años, y la fracción de eyección resultó ser del $22\pm 6\%$ (55).

Fernández-Sola et al publicaron en 2002 la historia natural y evolución de una cohorte de 30 individuos con miocardiopatía dilatada alcohólica, con un consumo cuantificado en 169 ± 5 g/d durante 26.1 ± 1.1 años. La fracción de eyección encontrada al inicio del seguimiento con ese historial de consumo fue del 34% (62).

Nicolas y colaboradores publicaron también en 2002 un trabajo encaminado a analizar la evolución de 55 pacientes con miocardiopatía alcohólica en función del grado de abstinencia tras iniciar el seguimiento médico(52). Para ello dividió su cohorte en 4 subgrupos en función de cuantía de ingesta durante el seguimiento. Al inicio del seguimiento, antes de dividir su población, informó

que el consumo medio de alcohol de los 55 individuos fue de 208 g/d durante 26 años y su fracción de eyección del $39,3 \pm 11,3 \%$ (52).

Por último, un trabajo que rebate la supuesta relación de proporcionalidad entre cuantía de alcohol ingerido y el grado de disfunción ventricular fue el publicado por Ballester en 1997(114). Este estudio se diseñó para comparar la evolución del daño miocárdico en función del hábito alcohólico durante el seguimiento y para valorar los efectos de la abstinencia. Para ello, además de los habituales métodos con ecocardiografía, emplearon anticuerpos antimiosina marcados con Indio-111, para identificar daño miocitario irreparable. Reclutaron dos grupos de pacientes. El primero estuvo compuesto por 56 sujetos con Miocardiopatía dilatada alcohólica, con un consumo alcohólico de 123 ± 60 gramos al día durante una media de 21 ± 9 años. La fracción de eyección media al inicio del seguimiento fue del $28 \pm 12\%$ y el diámetro diastólico de 71 ± 10 mm. Esta población fue confrontada con una segunda cohorte de 15 individuos reclutados de la consulta de desintoxicación alcohólica con un consumo de 156 ± 59 gramos al día durante una media de 17 ± 5 años. Estos pacientes, aunque tuvieron un mayor consumo en gramos al día, y una dosis acumulada similar que el grupo con miocardiopatía, no mostraron cardiopatía, con un diámetro diastólico normal, de 46 ± 6 mm, y una fracción de eyección del $77 \pm 5\%$, claramente superior a la del primer grupo. Para recalcar esta ausencia de proporcionalidad entre consumo y los efectos sobre el miocardio, los autores informan que no se encontró ninguna correlación entre la fracción de eyección, el diámetro diastólico y la captación de anticuerpos antimiosina con la cuantía de consumo alcohólico acumulado(114).

En resumen, se puede afirmar que a excepción de los trabajos de Urbano-Márquez(28) y Fernandez Sola(20) no se encuentra ninguna proporcionalidad entre el consumo de alcohol y el desarrollo de alteraciones estructurales o funcionales. Aunque el grupo de Urbano-Márquez indica que existe un especial riesgo de cardiopatía por encima de una dosis ingerida acumulada > 7 Kg, defiende la existencia de una proporcionalidad entre ingesta y disfunción e hipertrofia ventricular (ilustración 33) (28). Kupari en su posterior trabajo defiende que la fisiopatología parece más sometida a una dosis umbral acumulada a lo largo de la vida por encima de la cual se eleva el riesgo de que

aparezca dilatación y disfunción ventricular (ilustración 33) (22). Este autor, comparando sus datos con los del grupo catalán, sitúa el umbral límite de dosis acumulada en 20Kg/Kg de peso(22).

Sin embargo, como se puede apreciar en la tabla 3, múltiples estudios de pacientes con miocardiopatía dilatada muestran cohortes con consumos y duraciones de hábito alcohólico muy inferiores a los que se encuentran en poblaciones de sujetos asintomáticos sin anomalías estructurales significativas. Ejemplo claro de esto es el trabajo de Gavazzi, en el que la dosis acumulada del grupo de alcohólicos con disfunción ventricular fue de 12Kg/Kg de peso(17).

Ilustración 33: Estudio de la función miocárdica y masa miocárdica en función de la cuantía del consumo alcohólico (22,28)

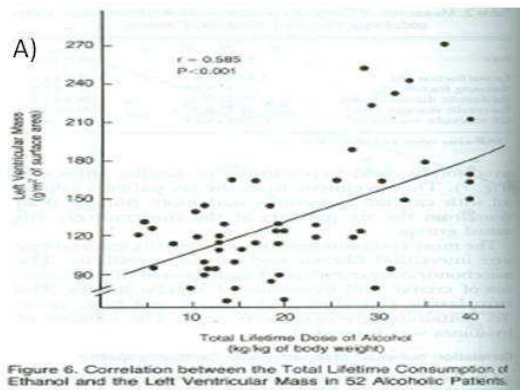


Figure 6. Correlation between the Total Lifetime Consumption of Ethanol and the Left Ventricular Mass in 52 Alcoholic Patients.

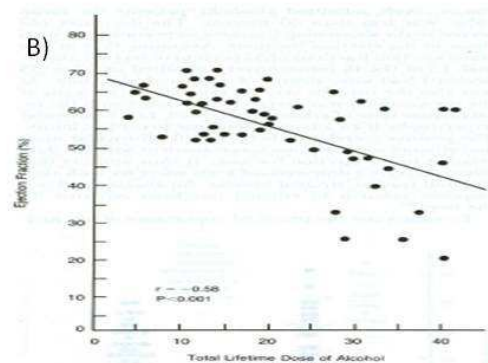
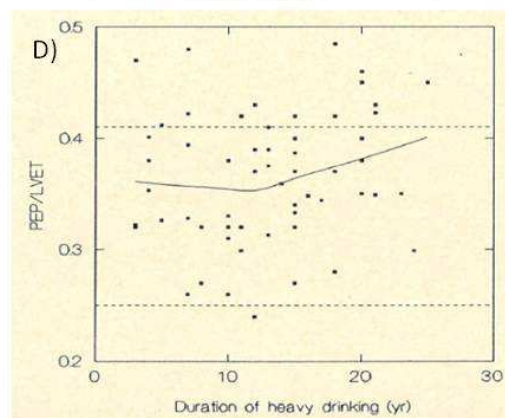
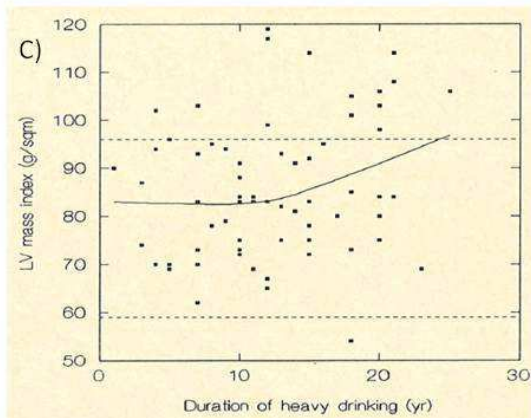


Figure 5. Correlation between the Total Lifetime Consumption of Ethanol and the Left Ventricular Ejection Fraction in 52 Alcoholic Patients.



Leyenda: A) Masa ventricular izquierda en función de la cantidad acumulada de alcohol(Kg/Kg de peso) (28). B) Fracción de eyección izquierda en función de la cantidad de alcohol consumido en la vida (Kg/Kg de peso) (28). C) Masa ventricular izquierda en función de la duración del consumo excesivo de alcohol (años) (22). D) Cociente tiempo preeyectivo/tiempo total de eyección (PEP/LVET) en función de la duración del consumo excesivo de alcohol (años)

Tabla 3: Efectos del alcohol en función de la cuantía, cronicidad de la ingesta sobre la masa, volumen y función del ventrículo izquierdo

TRABAJO	Pac.	CRITERIOS DE INCLUSION	CANTIDAD (gr/día)	DURACION (años)	ACUMULADO (gramos)	GROSORES (mm)	VOLUMEN TELEDIASTOLICO ml/m2	DIÁMETRO DIASTÓLICO (mm)	DIÁMETRO SISTÓLICO (mm)	F.SISTOLICA (%)
Am Heart J. 1980. Askanas A	73	Asintomaticos ni enf.CV. <45 años, asintomáticos. Consumo >115 >12oz whisky	>115g	15±7	-	SIV 11.7±1.	-	49.5±5	31.5±5	FE 66±7
Am Heart J. 1980. Askanas A	32	Asintomaticos ni enf.CV. <45 años, asintomáticos. Consumo >115	>115g	8,9±3,1	-	SIV 11,7±1	-	49±5	31±4	FE 64±5
Am Heart J. 1980. Askanas A	41	Asintomaticos ni enf.CV. <45 años, asintomáticos. Consumo >115	>115g	20±4,8	-	SIV 11,7±1	-	49.8±6	31±5	FE 67±9
Am J Cardiol 1981. Mathews	22	Asintomaticos ni enfermedad CV. No especifica consumo mínimo	>115g	>6 (15)	-	SIV y PL 12+10%	-	51	33	FA 35
Br Heart J 1981; Kino	12	Asintomaticos sin enf.CV. Consumo >75ml/d más de 5 años	80-100	>5	-	PL 1.05±0.1	82±10	-	-	FE 70±5
Br Heart J 1981; Kino	22	Asintomaticos para enf.CV. Consumo >75ml/d más de 5 años.	>100	>10	-	PL 1±0.1	89±18	-	-	FE 66±9
Lancet 1985. Dancy	33	Hepatopatía alcohólica, sin precisar cuantía.	-	-	-	PL 10.1±0.3	-	49±8	32±8	FA 35±7

Am J Cardiol. 1991 Kupari	85	Asintomaticos sin enfermedad CV. No especifica consumo mínimo	294 (90-690)	13	1395030	PP 11±0.2	-	26±0,3	18±0.3	FA 30±0.5
Drug and Alcohol Dependence. 1991. Bertolet	162	Alcólicos aparentemente sano. >240g/día, no especifica duración	263	19	-	-	-	-	-	11.7% FE<50 4,6% son alt segmeatias
J Am Coll Cardiol. 2000. Lazarevic	89	Asintomaticos sin enfermedad CV. Consumo >90g/d > 5 años	252±75	13±5	1195740	PL 9.1±1	73±8	-	-	FE 66±4
J Am Coll Cardiol. 2000. Lazarevic	27	Asintomaticos sin enfermedad CV. Consumo >90g/d 5-9 años	247±79	15-28	1938150	PL 9.1±1.0	72 ±7	-	-	FE 66±5
J Am Coll Cardiol. 2000. Lazarevic	31	Asintomaticos sin enfermedad CV. Consumo >90g/d > 10-15 años	252±79	10-14	1103760	PL 9.4±1.1	72 ±7	-	-	FE 67±4
J Am Coll Cardiol. 2000. Lazarevic	31	Asintomaticos sin enfermedad CV. Consumo >90g/d > 15 años	258±71	5-9	659190	PL 8.8±0.9	75 ± 7	-	-	FE 66±3
Am J Cardiol. 1990 Kupari	32	Asintomaticos sin enfermedad CV. No especifica consumo mínimo	297 (90-460)	11	192455	PP 11±0,4	-	25.9±0.5	-	FA 29,1±0,9
El vino y la salud. Viñolas. Bayes de Luna	19	Alcoholicos crónicos, no seleccionados	>200	>10 años	-	47% SIV ≥11	-	-	-	0% FE<50
Am J Cardiol 2000. Gavazzi	79	Pacientes con MCD y consumo de >80gr/d y 5 años o >100g/d y 2 años	177±96	14±11	904470	-	-	38±6	32±6	FE 28±7

Am J Cardiol 1997. Guillo	14	Pacientes con MCD y consumo de >80g/d durante 10 años	228±61	13±4	1081860	-	-	69±5	-	FE 22±6
Am Heart J. 1993. Teragaki	20	Pacientes con MCD y consumo de 75ml/d más de 10 años	147±17	31±2	1663305	-	-	64±0.2	-	-
Ann Intern Med. 2002. Nicolás.	55	Pacientes con MCD alcohólica.	208±56	26.6±7.3	2019180	-	-	62.2± 8.9	45.8 ± 11.3	FE 39,3±11
Ann Intern Med. 2002. Fernandez Solá	30	Pacientes con MCD alcohólica.	169± 5	26.1±1.1	1603810	-	-	-	-	FE 34±2
Ann Intern Med. 2002. Fernandez Solá	27	Pacientes con alcoholismo sin MCD	173±7	27.7±1.2	1749080	-	-	-	-	FE 65±1
Am J Cardiol. 1997; Fernandez-Solá	26	Varones en programa deshabituacion con ICC + ICC por MDI+alcohol	194±56	29±6	2053490	-	-	39±6mm/m2	32±6	FE 31±12
Am J Cardiol. 1997 Fernandez-Solá	10	Mujeres en programa deshabituacion con ICC + ICC por MDI+alcohol	124±58	23±7	1040980	-	-	36±8mm/m2	28±10	FE 36±13
JACC. 1997; Ballester	56	MCDI y alcoholismo >100g/d 10 años. Estudio con Ab antimiosina-Indio 111	123±60	21±9	942795	-	-	71±10	-	FE 28±12
JACC. 1997; Ballester	15	Corazón normal y alcoholismo >100g/d 10 años. Estudio con Ab antimiosina-Indio 111	156±59	17±5	967980	-	-	46±6	-	FE 77±5

Legenda: SIV= septo interventricular; PP= pared posterior; PL= pared posterolateral; FA= Fracción de acortamiento. FE= Fracción de eyección. Ab= Anticuerpos.

3.4. Historia natural de la miocardiopatía alcohólica. Comparación con cohortes de pacientes diagnosticados de Miocardiopatía dilatada idiopática

A pesar de la elevada prevalencia del consumo excesivo de alcohol(66) y de ser considerada la primera causa de Miocardiopatía dilatada no isquémica(7), solamente un número reducido de trabajos han analizado la historia natural a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica. Además, todos estos estudios fueron completados en tiempos en los que no estaban disponibles la mayor parte de las terapias que utilizamos actualmente en insuficiencia cardíaca. El más reciente fue publicado en el año 2000 y englobó a una población de pacientes reclutados entre los años 1986 y 1995(17).

Por lo tanto, la información disponible sobre el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad procede de pacientes que apenas pudieron beneficiarse de tratamientos como los betabloqueantes, antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona o de dispositivos como el desfibrilador automático o el resincronizador. Especialmente llamativo a este nivel es el caso de los 3 primeros estudios de historia natural en los que ni siquiera se pautó la terapia con vasodilatadores, considerada como básica en la actualidad. Los datos clínicos y hemodinámicos y la incidencia de eventos que se observaron en estos trabajos se resume en la tabla 4.

El primer trabajo que abordó la historia natural y pronóstico a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica fue el publicado por McDonalds y colaboradores en *Annals of Internal Medicine* en 1971(71). Reclutó a 48 pacientes con cardiomegalia sin etiología aclarada y alcoholismo severo no cuantificado. El objetivo principal del trabajo fue estudiar el efecto clínico del reposo prolongado en cama. Según el protocolo del trabajo, los pacientes debían permanecer ingresados y encamados hasta que el tamaño cardíaco se normalizara o hasta que la reducción del mismo se estancara. El tiempo medio de encamamiento resultó ser de 214 días. Posteriormente se les daba de alta y en caso de deterioro clínico se les volvía a ingresar y a encamar. Se monitorizó el tamaño de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax, o índice cardiorácico, y se realizó un seguimiento clínico de los individuos reclutados.

No se hicieron mediciones ecocardiográficas puesto que en esa época no estaba disponible esta técnica y tan sólo se hizo cateterismo derecho en 7 sujetos. El tratamiento farmacológico consistía por aquel entonces en diuréticos, digitálicos y de forma empírica vitamina B porque no estaban disponibles todavía los vasodilatadores. Durante el seguimiento, que fue muy variable entre los individuos participantes, 19 pacientes fallecieron (40%). Con fines analíticos, se dividió a la población en 5 grupos según su evolución clínica y variaciones del índice cardiorácico en la radiografía de tórax. 21 pacientes (44%) normalizaron su clase funcional e índice cardiorácico. Once (23%) redujeron sus síntomas y el tamaño de la silueta cardiaca pero no lo normalizaron. En 5 casos (10%) mejoraron sus síntomas pero el índice cardiorácico no se modificó. Los dos últimos grupos estuvieron compuestos por 4 pacientes que fallecieron en la primera hospitalización y por 7 que no siguieron un periodo de reposo y se perdieron tras una breve hospitalización. Tras el análisis de estos grupos, el autor defendió la eficacia del reposo prolongado para conseguir una disminución de la cardiomegalia, que sin embargo no era proporcional la duración de la misma con el resultado final. El grupo de mejora completa precisó de menor tiempo de reposo que el resto. El 44% de los inmovilizados mejoró el ICT comparado con el 9% de los movilizados precozmente. En el grupo que normalizó su tamaño cardiaco fallecieron 6, (29%). De los que mejoró parcialmente el 45% y en los que la silueta permaneció agrandada murió 1 (20%). Sin embargo, revisando los datos, el grupo que mejoró con el reposo, comenzó su seguimiento con un menor tiempo de evolución del cuadro insuficiencia cardiaca, lo que puede invalidar la extracción de esta conclusión. El único factor pronóstico encontrado, fue precisamente la duración de los síntomas antes del inicio del seguimiento. No se comparó la supervivencia de estos individuos con una población de Miocardiopatía dilatada idiopática, sin consumo alcohólico excesivo(71).

El siguiente trabajo que abordó la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica fue el elaborado por Demakis y colaboradores, publicado en *Annals of Internal Medicine* en 1974(70). En este estudio prospectivo, se incluyeron 57 pacientes con miocardiopatía dilatada sin una causa identificable (sólo 4

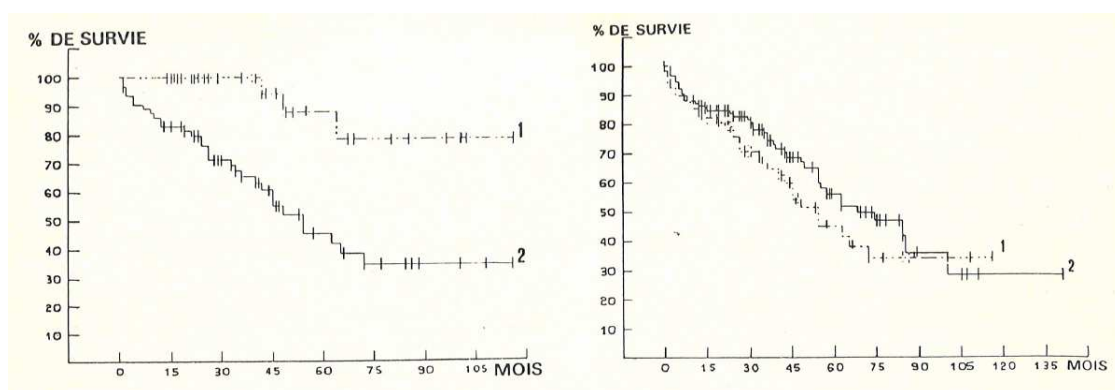
coronariografías, por no estar disponible esta técnica al inicio del estudio). Esta imposibilidad de descartar el origen isquémico de la cardiopatía, se justificó alegando que la edad media de los pacientes era baja y que esto, generalmente, no se corresponde con una incidencia significativa de patología coronaria. Los pacientes debían ser bebedores de una cantidad de alcohol equivalente al menos a 8oz de whisky, 1 litro de vino o 2 de cerveza (90-95gr de alcohol) al día durante al menos 5 años. No se especificó duración y ni cuantía media de la ingesta de la población reclutada. El tiempo medio de evolución de los síntomas en la primera evaluación fue de 10,5 meses. Como el trabajo fue realizado entre los años 1960 y 1972, el tratamiento empleado y disponible en aquella época, se basó en reposo en cama, diuréticos y digoxina. Durante un seguimiento medio de 40,5 meses, se produjeron 24 fallecimientos entre los 57 pacientes incluidos en el estudio (42%). Para analizar los factores pronóstico de la Miocardiopatía alcohólica, se dividió a los pacientes en 3 grupos en función de su respuesta clínica: “Respondedores”, si mejoraron su grado funcional; “Respondedores parciales”, si se mantuvo el status funcional sin empeorar o mejorar; y finalmente “No respondedores”, si su capacidad de esfuerzo empeoró. El grupo de respondedores, compuesto por 15 pacientes, tenía en comparación con los otros, una significativa menor duración de los síntomas de insuficiencia cardíaca (4,2 meses). Once sujetos habían dejado beber o lo habían reducido marcadamente y 4 continuaban haciéndolo excesivamente. En este grupo, 10 de los 15 pacientes normalizaron la cardiomegalia en la radiografía. Sólo 5 consiguieron terminar con un ECG sin alteraciones. El segundo grupo, el de los respondedores parciales, estuvo compuesto por 14 pacientes. De estos sólo 3 hicieron abstinencia alcohólica. Ninguno corrigió la cardiomegalia ni las alteraciones basales en el electrocardiograma. Finalmente el grupo de no respondedores estuvo compuesto por 30 pacientes, de los cuales 24 habían continuado bebiendo alcohol de forma excesiva. No mejoró el índice cardiorácico ni las alteraciones de la repolarización de ninguno. Fue el único grupo en el que hubo mortalidad, que fue del 80% en 36 meses de seguimiento y debida en 22 de los 24 casos a una progresión de la insuficiencia cardíaca. El mantenimiento de un consumo alcohólico severo y la duración de los síntomas de insuficiencia

cardiaca al inicio del seguimiento fueron los factores pronóstico encontrados. La importancia de la conducta alcohólica se dedujo de la existencia de diferencias significativas en la proporción de abstemios en los tres grupos. En el grupo con mejoría clínica estos representaban el 73%, mientras que en el de respondedores parciales y no respondedores estos eran el 25 y 17% respectivamente. Desde otro punto de vista, se encontró mejoría clínica y de supervivencia en el 61% de los que hicieron abstinencia y sólo en el 10% de los que continuaron bebiendo(70).

En un trabajo publicado en 1986 en lengua francesa, Haissaguerre comparó retrospectivamente la evolución de 236 individuos diagnosticados de Miocardiopatía dilatada idiopática(16). De estos, 110 reconocieron un consumo de alcohol de más de 80 gramos al día durante al menos 5 años, que no cuantifica o concreta, y fueron diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica. En la valoración clínica inicial, los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica partían con una mejor fracción de eyección (39% vs 36%; $p=0.04$) pero con una presión sistólica ventricular derecha (sistólica: 33mmHg vs 30mmHg; $p=0.03$) y arterial pulmonar media (20mmHg vs 17mmHg; $p=0.02$) más elevadas que aquellos con Miocardiopatía dilatada idiopática. No se especificó el tratamiento seguido por estos pacientes, pero por la fecha del estudio debió estar compuesto por diuréticos y digitálicos. Durante un seguimiento medio de $38,8\pm 27$ meses se produjeron 80 muertes cardiacas. Un 36,2% en la población de no alcohólicos, 50,1% entre los alcohólicos que no hicieron abstinencia y 6,1% en aquellos que cumplieron abstinencia o redujeron el consumo de alcohol por debajo de 80 gramos al día. Los autores no encontraron diferencias a nivel pronóstico entre los pacientes con cardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo excesivamente y los pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática (ilustración 31). Es de destacar que, aunque los pacientes con Miocardiopatía alcohólica y abstinencia alcohólica fue el grupo que mejor pronóstico mostró, a esta cohorte pertenecieron también aquellos individuos que continuaron bebiendo por debajo de 80 gramos al día. Lamentablemente no se hizo una estratificación pronóstica entre consumidores moderados y abstinentes completos ni se informó de la proporción que representaban cada uno de ellos dentro de esta subpoblación. Los factores predictores de eventos

que se desprenden de un análisis univariado del grupo global fueron: el grado funcional, la hipertensión arterial, el índice cardiaco radiológico, el diámetro diastólico, la fracción de eyección, la suma de voltajes del ECG, las presiones capilares y ventriculares derechas. El principal factor predictor de eventos, que resultó ser independiente, fue precisamente el mantenimiento de un consumo alcohólico elevado (16).

Ilustración 34: Comparación de evolución de miocardiopatía alcohólica en función de conducta alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática (16)

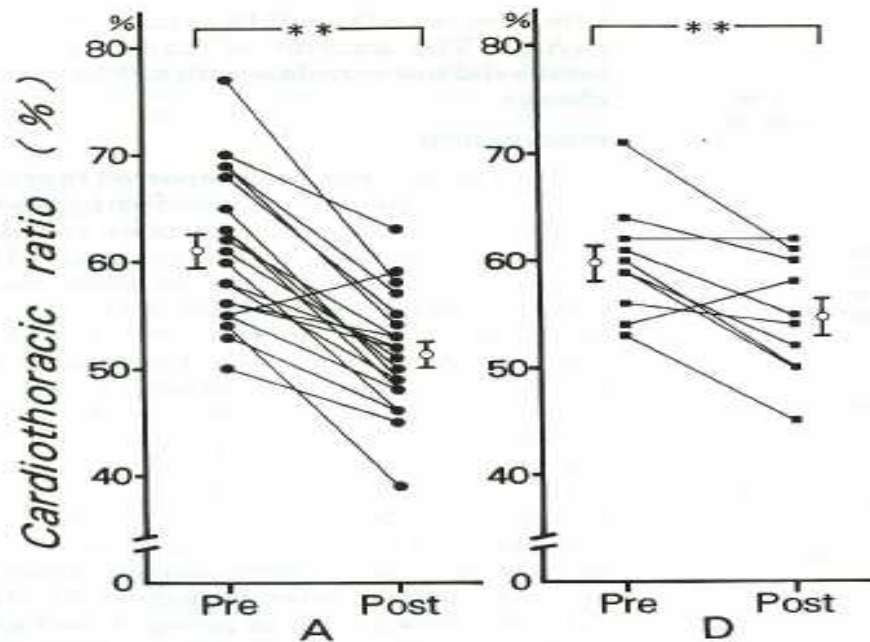


Legenda: Izda. Porcentaje de supervivencia en la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica tras cesar el consumo de alcohol (1) y sin dejar de consumir alcohol (2). Dcha: Comparación de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica que continúa bebiendo (1) y la Miocardiopatía dilatada idiopática (2). Ambos en escala de tiempo en meses (mois).

Teragaki publicó en 1993 en la American Heart Journal un estudio en el que comparó la evolución del índice cardiotorácico en una población de 20 pacientes con Miocardiopatía dilatada y consumo de más de 75ml de alcohol al día durante al menos 10 años (media de consumo de 147ml durante 31 años) con una cohorte de 10 pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática(50). El tratamiento consistía por aquel entonces fundamentalmente en digoxina y diuréticos y solamente en casos puntuales los pacientes recibieron inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Aunque los índices cardiotorácicos iniciales fueron similares en ambos grupos (61% vs 60%), los diámetros diastólico y sistólico por ecocardiograma en modo M fueron mayores en la forma idiopática que en la alcohólica (70mm vs 64mm y 60mm vs 53mm respectivamente). Sin embargo, tras asegurar la ausencia de diferencias significativas en el grado funcional basal, en el tiempo de evolución de los

síntomas y en el tratamiento recibido en ambos grupos, se comprobó que la mejora del índice cardiorácico observada en ambos grupos, fue mayor en aquellos que tenían Miocardiopatía alcohólica (ilustración 35). Esta mejora se observó en un periodo medio de 61 días. El grupo de Miocardiopatía alcohólica partiendo de un índice cardiorácico del 61% alcanzó finalmente el 51%. Los pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática con un índice inicial del 60% terminaron por presentar otro del 54%. Como todos los alcohólicos habían cumplido abstinencia, el autor identificó esta conducta como beneficiosa. Sin embargo, en este trabajo no se incluyó ningún grupo con Miocardiopatía alcohólica con persistencia de ingesta excesiva de alcohol. Por lo tanto, se puede concluir que el grupo con Miocardiopatía alcohólica y abstinencia tuvo un mejor pronóstico que la Miocardiopatía dilatada idiopática. Sin embargo, no se debería inferir de este trabajo que la abstinencia alcohólica sea un predictor de buen pronóstico. Digno de ser reseñado es que, aunque no hubo diferencias a nivel cualitativo en las biopsias del septo interventricular de ambas patologías, el grado de afectación histológica (fibrosis y diámetros de miocitos) valoradas por la Escala Noda, fue mayor en la Miocardiopatía dilatada que en la forma alcohólica, para un mismo tiempo de evolución de la enfermedad. La fibrosis y el diámetro de los miocardiocitos resultaron significativamente mayores en la Miocardiopatía dilatada idiopática que en la Miocardiopatía alcohólica (50). No se hicieron comparaciones de eventos clínicos entre ambos grupos.

Ilustración 35: Evolución del índice cardiotorácico (cardiothoracic ratio %) de la Miocardiopatía alcohólica (A) y Miocardiopatía dilatada idiopática (D) antes (pre) y después del tratamiento y abstinencia alcohólica (post) (50)



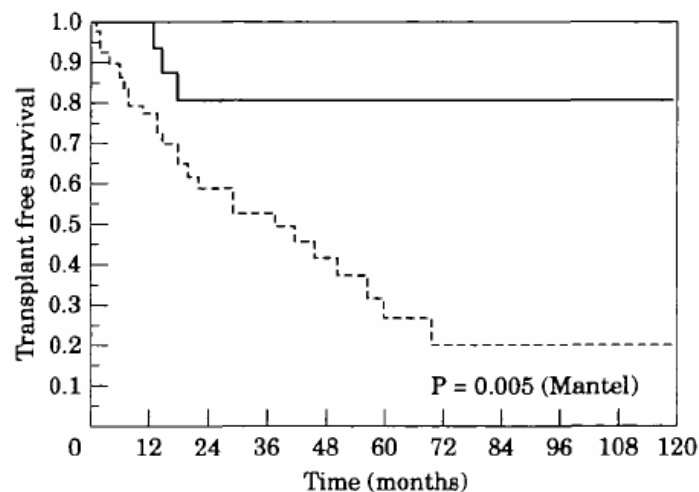
En 1997, Guillo publicó los resultados de su estudio con 14 pacientes afectados de Miocardiopatía alcohólica, en los que prestaba especial atención al efecto de la abstinencia alcohólica(55). Se incluyó únicamente pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática si presentaban un consumo mínimo de 80 gramos al día durante al menos 10 años. La población tuvo un consumo medio diario de alcohol de 228 ± 61 gramos durante un periodo de 13 ± 4 años. Finalmente el grupo sobre el que se pudo hacer seguimiento clínico estuvo compuesto por 9 pacientes, por el abandono precoz del estudio de cinco individuos. Tres pacientes lo hicieron por decisión propia y continuaron bebiendo (uno falleció de cáncer bronquial, otro de insuficiencia cardiaca y del tercero se desconoce su evolución), otro fue sometido a trasplante cardiaco precozmente por insuficiencia cardiaca progresiva y el quinto falleció por taponamiento durante una biopsia endomiocárdica. Con los 9 pacientes que quedaron, el seguimiento medio conseguido fue de 36 meses. No se especificó con concreción el tratamiento que siguieron pero en el texto se afirma que se intentó pautar digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión. 7 dejaron de beber, 1 continuó bebiendo moderadamente y 1 reinició el hábito

durante el estudio. Un paciente a pesar de cumplir abstinencia fue sometido a trasplante cardíaco. El resto mejoraron de grado funcional y no hubo fallecimientos. Así en la discusión el autor defendió una relativa benignidad de esta enfermedad, especialmente si se deja de beber o se reduce el consumo. Sin embargo, no hay que olvidar que de los 14 que fueron reclutados inicialmente, la supervivencia libre de trasplante cardíaco fue sólo del 62% (5 de 13) pues un individuo se perdió en el seguimiento. No se hizo ningún tipo de análisis estadístico de factores pronóstico probablemente por el número escaso de pacientes incluidos(55).

En 1996, en la revista *European Heart Journal*, Prazak publicó otro trabajo retrospectivo que volvió a abordar el tema del pronóstico a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica, y su gravedad relativa comparada con la forma idiopática(72). Analizó una cohorte de 42 individuos con Miocardiopatía dilatada idiopática y otra de 23 pacientes diagnosticados de Miocardiopatía dilatada alcohólica entre los años 1981 y 1992. Para considerar Miocardiopatía dilatada alcohólica se exigió un consumo de alcohol superior a 80 gramos al día durante al menos 5 años, pero no se especificó la duración ni cuantía exacta del enolismo. Al respecto, el autor alegó dificultad en la anamnesis y falta de verosimilitud de la información aportada por los pacientes. Por realizarse principalmente durante los años 80, el tratamiento para la insuficiencia cardíaca que recibieron estos pacientes estuvo limitado a la digitalización y al tratamiento diurético. No se emplearon, o al menos no se comenta, los betabloqueantes y los inhibidores de la ECA. Tampoco se especificó la utilización de la espironolactona como tratamiento diurético. Las poblaciones conseguidas fueron homogéneas, no mostrando diferencias a nivel clínico o hemodinámico al inicio del seguimiento. Destacó únicamente una mayor elevación de transaminasas en el grupo de la forma alcohólica. Las principales características de la población con Miocardiopatía alcohólica se muestran en la tabla 4. Tras un seguimiento de 10 años se concluyó que el pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica era claramente mejor que el de la Miocardiopatía dilatada idiopática (ilustración 36). No se especificó el seguimiento medio. La supervivencia a 1, 5 y 10 años fue del 100, 81 y 81%, respectivamente en el grupo de Miocardiopatía dilatada alcohólica y de 89, 48 y

30% en el grupo de la forma idiopática. La diferencia aún fue mayor si lo que se valoraba era la supervivencia libre de trasplante cardiaco puesto que ninguno de los alcohólicos se trasplantó. Los factores de mal pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica fueron la disnea de grado funcional III-IV, el reflejo hepatoyugular positivo y la necesidad de empleo de diuréticos. No resultaron significativos en la Miocardiopatía dilatada alcohólica y sí en la idiopática: los volúmenes diastólico y sistólico, la fracción de eyección y la duración de los síntomas(72).

Ilustración 36: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea punteada) y con miocardiopatía alcohólica (línea sólida) del trabajo de Prazak.(72)



Pocos años después se publicaron los dos últimos estudios hasta el momento. Estos parecían contradecir la relativa benignidad y mejor pronóstico de la forma alcohólica comparado con la idiopática (17, 56). Al igual que en los trabajos de Guillo y Demakis en ellos se hizo especial hincapié en la importancia de la abstinencia alcohólica para conseguir una mejora en el pronóstico.

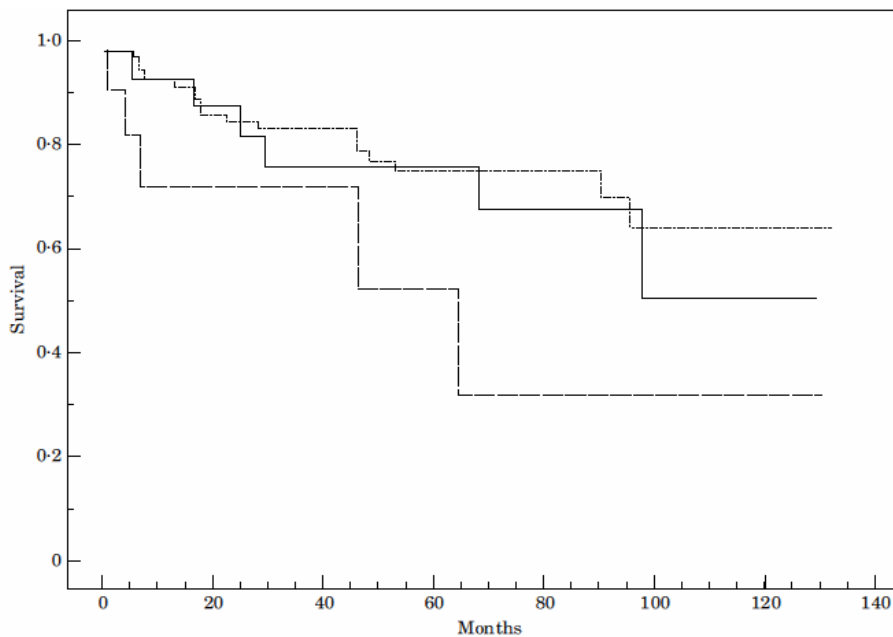
El primero de ellos fue el elaborado por Fauchier y colaboradores y fue publicado en European Heart Journal en el año 2000(56). Reclutaron 50 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y 84 con Miocardiopatía dilatada idiopática. El trabajo se inició en 1986 y terminó en 1997. En relación con esto, el 81% de la población con Miocardiopatía dilatada alcohólica se benefició del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Sin

embargo, no se pautaron betabloqueantes ni dispositivos y no se especificó el grado de utilización de espironolactona. La ingesta mínima exigida para entrar en el estudio nuevamente fue de 80 gramos al día durante al menos 5 años. Como en el estudio previo, la duración y cuantía total del enolismo no se recogió por, según el autor, la dificultad de obtener unos datos verosímiles o rigurosos. Existió una elevada homogeneidad entre ambas poblaciones sin diferencias significativas en los principales parámetros clínicos y hemodinámicos ni en el tratamiento pautado. Sólo destacó un mayor sobrepeso en el grupo con Miocardiopatía dilatada alcohólica. Los datos más significativos se resumen en la tabla 4. A diferencia del trabajo de Prazak, en este estudio los investigadores diferenciaron a los pacientes que durante el seguimiento cumplieron abstinencia alcohólica (n=47) de los que no la hicieron (n=28). Dentro del grupo con abstinencia se incluyeron también aquellos individuos que redujeron de forma importante su consumo. Lamentablemente, no se especificó en cuanto consistió la reducción ni se hicieron análisis en esas dos subpoblaciones.

Tras un seguimiento de 47 meses se observó una supervivencia libre de trasplante significativamente mejor en la forma idiopática de Miocardiopatía dilatada que en la alcohólica. Sin embargo, en aquellos pacientes que cumplieron abstinencia alcohólica las diferencias con la Miocardiopatía dilatada idiopática dejaron de ser significativas (ilustración 37). El único predictor independiente de muerte de origen cardiaco resultó ser la ausencia de abstinencia (p=0.02) mientras que el único predictor independiente de eventos cardiovasculares fue el diámetro telesistólico ventricular izquierdo (p=0.0006).

En este trabajo se realizó también un análisis de la evolución de la fracción de eyección en 36 de los 50 pacientes de la población de alcohólicos. Globalmente mejoró de $27.8 \pm 11.8\%$ hasta un $37.6 \pm 15\%$. En el grupo de individuos que cesaron el consumo alcohólico la mejoría no fue superior a la de aquellos que continuaron bebiendo. En el primer caso pasó de $27 \pm 11\%$ a $35.4 \pm 14.6\%$ y en los que no cesaron de beber de $30.7 \pm 11.7\%$ a $45.2 \pm 15\%$. No se especificó ni si estas diferencias fueron significativas ni en que grupo se incluyeron los consumidores moderados(56).

Ilustración 37: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea punteada) y con miocardiopatía alcohólica con abstinencia (línea sólida) y sin abstinencia (línea rayada)(56)



Finalmente, y hasta la fecha actual, el último estudio sobre la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica es el de Gavazzi, publicado en *The American Journal of Cardiology* en el año 2000 (17). Se trata de un estudio multicéntrico que consiguió reclutar, entre los años 1986 y 1995, a 79 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y a 259 con la forma idiopática de Miocardiopatía dilatada. El consumo mínimo de alcohol exigido para ser incluido en el grupo de Miocardiopatía alcohólica fue de 80 gramos al día durante más de 5 años o de 100g/día durante más de 2 años. El consumo medio de alcohol de esta población fue de 177 ± 96 g durante 14 ± 11 años. A diferencia del estudio de Fauchier, se incluyeron bebedores de alcoholes destilados, no sólo de vino y cerveza, y se analizaron los distintos efectos en función del tipo de bebida alcohólica. Al inicio del seguimiento no existieron diferencias significativas en los principales parámetros clínicos, ecocardiográficos o hemodinámicos analizados en ambas poblaciones. Solamente diferían en una mayor proporción de fumadores en el grupo de alcohólicos. A nivel del tratamiento sí hubo diferencias significativas. El uso IECA y betabloqueantes fue mayor en el grupo con Miocardiopatía dilatada idiopática. Al igual que en el trabajo previo, el uso de IECA fue casi universal pero, sin embargo, sólo un 9% de pacientes con

Miocardiopatía dilatada alcohólica se benefició de tratamiento con betabloqueantes. No se incluyeron datos de posibles implantes de dispositivos ni de tratamientos con bloqueantes del receptor de angiotensina o antialdosterónicos. La duración media del seguimiento fue de 59 ± 35 meses. La supervivencia libre de trasplante a 7 años fue peor en el grupo de Miocardiopatía alcohólica que en el de la forma idiopática (ilustración 35) (41% vs 53%). En aquellos pacientes que persistieron consumiendo alcohol de forma excesiva las diferencias encontradas fueron mayores (27% vs 45%) y se mantuvieron realizando el análisis estratificado por IECA y betabloqueantes, pues existió desequilibrio a este nivel al inicio del seguimiento(17).

En este trabajo también se analizó la evolución de la fracción de eyección dividiendo a la población total en tres grupos: Miocardiopatía dilatada idiopática, Miocardiopatía dilatada alcohólica con abstinencia y Miocardiopatía dilatada alcohólica sin abstinencia. En todos ellos se observó una mejoría de la función sistólica en números absolutos, pero que en el caso de los pacientes alcohólicos sólo alcanzó significación estadística si se cesaba el consumo de alcohol. El único factor predictor de mejoría de supervivencia o de función ventricular izquierda fue la abstinencia alcohólica. No se mencionaron otros marcadores de pronóstico, y tampoco se analizó por separado la evolución que presentaron los bebedores moderados (17).

Ilustración 38: Supervivencia libre de trasplante cardiaco en meses de las poblaciones con Miocardiopatía dilatada idiopática (línea fina) y con miocardiopatía alcohólica con abstinencia (línea de grosor intermedio) y sin abstinencia (línea de trazado grueso) en meses (17)

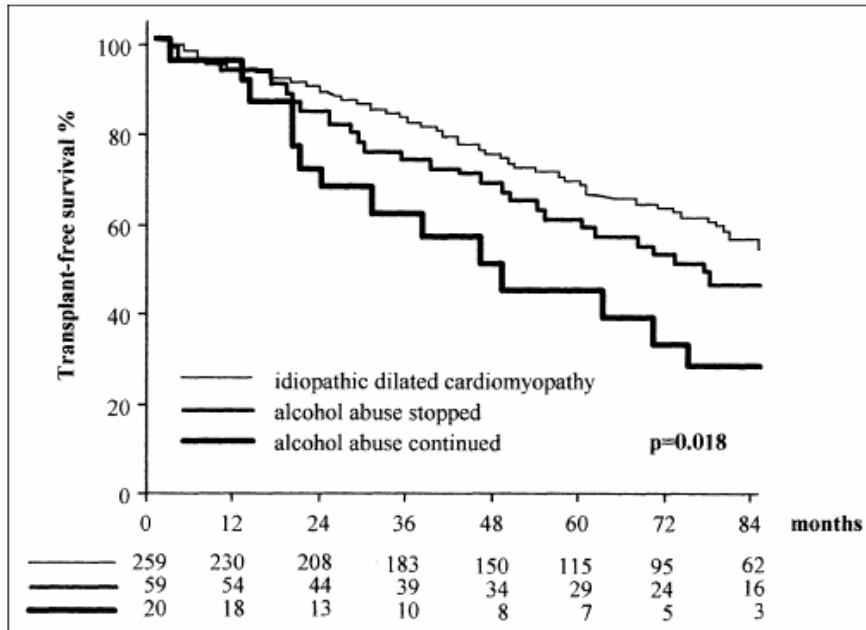


Tabla 4: Principales variables clínicas y evolución de los principales estudios sobre la historia natural de la miocardiopatía alcohólica a largo plazo.

	DEMAKIS,1974.(70)	HAISSAGUERRE, 1985	PRAZAK, 1996 (72)	FAUCHIER,2000(5 6)	GAVAZZI, 2000 (17)
--	-------------------	--------------------	-------------------	--------------------	--------------------

		(119)			
Número pacientes	57	110	23	50	79
Edad media (años)	40.5	47±11	47±8	49±11	45±10
Duración de los síntomas de ICC (meses)	10.5	No aportado	20±22	20±28	20±27
% NYHA III-IV	No valorado	No aportado	52	44	35
% FA	No valorado	No aportado	22	No valorado	15
FEVI media	No valorado	39±11	30±12	35±12	28±9
PAP media (mmHg)	No valorado	21±9	23±10	18±8	22±11
PCP (mmHg)	No valorado	No aportado	17±8	13±8	18±11*
Índice cardiaco (l/min/m.2)	No valorado	No aportado	No valorado	3.06±0.9	3.01±0.95
% IECA/ARAII	0	0	No valorado	46-81	81
% Betabloqueante	0	0	0	0	9
% Inh. aldosterona	No valorado	No aportado	No valorado	No valorado	No valorado
% Abstinentes	31.6	45% (abstinencia o reducción)	No valorado	45	74.6
% No abstinentes	68.4	55%	No valorado	55	25.4
% No abstinentes con consumo excesivo	No valorado	100%	No valorado	30	No valorado
% No abstinentes con consumo moderado	No valorado	0	No valorado	25	No valorado
MUERTE+TRASPLANTE	3 años: 42%	69% a 10 años(mortalidad cardiac) 93,8% en abstinentes o reducción 49% en no abstinentes	10años: 19%	10 años: 50% abstinentes 70% Noabstinentes	7 años: 59% 55% abstinentes 73% Noabstinentes

3.5. Causas de fallecimiento en los pacientes con miocardiopatía alcohólica.

Importancia del mecanismo arritmogénico y de la muerte súbita.

El fallecimiento del paciente con Miocardiopatía dilatada alcohólica puede ser debido a múltiples causas. Abarcan desde las derivadas de su propia cardiopatía, básicamente insuficiencia cardiaca progresiva y muerte súbita, hasta las relacionadas con accidentes de tráfico, muertes violentas y diversos tipos de tumores y hepatopatías.

A nivel cardiológico, el consumo excesivo de alcohol además de relacionarse con el desarrollo de disfunción ventricular y de insuficiencia cardiaca, se ha vinculado con diversos tipos de arritmias y con el fallecimiento por muerte súbita (190,191). La asociación del alcohol con diversos tipos de taquicardias ventriculares y con la muerte súbita está bien establecida, aunque, al igual que en caso de la morbilidad global y cardiovascular, se ha demostrado que no tiene una relación simple. De hecho, algunos efectos del alcohol han sido considerados como similares a los algunos fármacos antiarrítmicos, especialmente por sus efectos a nivel del potencial de acción (190,191). En modelos animales se ha podido comprobar como concentraciones elevadas de alcohol en sangre acortan el potencial de acción miocárdico, sin alterar el potencial de reposo de membrana, alargan la conducción intraatrial e intraventricular y prolongan el periodo de recuperación del nodo sinusal. Sin embargo, en modelos de ingesta de alcohol crónica, los resultados fueron diferentes, mostrando una propensión a padecer trastornos de la conducción intraventricular y arritmias tanto en la ingesta como en el periodo posterior a ella (190,191).

A nivel poblacional, existen suficientes publicaciones en forma de casos clínicos que vinculan el consumo alcohólico con el desarrollo de fibrilación auricular, extrasístolia y taquicardias ventriculares. Sin embargo, cuando fueron comparadas, estas no resultaron más frecuentes en los alcohólicos sin cardiopatía que en población general (191). Kupari, basándose en trabajos en

los que se empleó el estudio electrofisiológico para estudiar este tema, consideró que no había pruebas contundentes para defender una mayor vulnerabilidad de los alcohólicos. Se limita a afirmar que el consumo de alcohol aumenta la susceptibilidad o el riesgo de arritmias en aquellos individuos con historia de palpitaciones y arritmias(191).

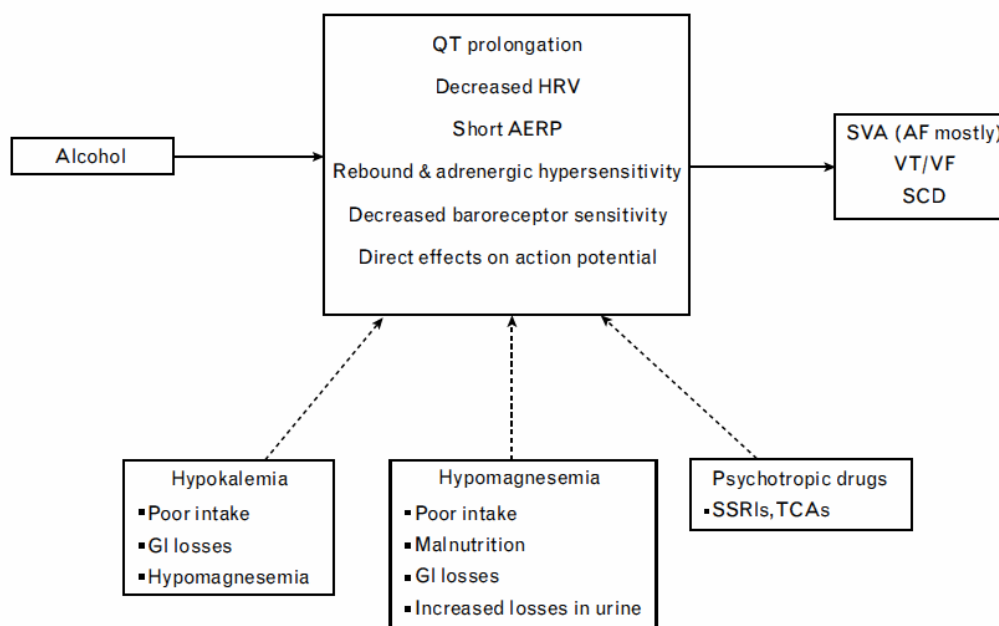
En las revisiones de George y Figueredo por un lado (190) y de Kupari por otro (191), se presenta la evidencia disponible en este campo. Al igual que en el caso de la mortalidad global, parecen existir suficientes datos para defender las bondades del consumo moderado de alcohol y los perjuicios y peor pronóstico de la ingesta excesiva. Kupari destacó los trabajos sobre necropsias de Kramer y Randall en los que los alcohólicos con hepatopatía suponían el 25% de las muertes súbitas en jóvenes, y el trabajo del British Regional Heart Study en el que aquellos consumidores de más de 6 bebidas al día tenían un riesgo relativo de 1,73 de fallecer por muerte súbita (191).

George y Figueredo al analizar los 6 estudios más relevantes en el ámbito de la muerte súbita encontraron lo siguiente: 1) Los individuos que consumen la cantidad de 2-6 bebidas a la semana padecen una menor incidencia de muerte súbita que abstemios y consumidores de grandes cantidades (>3-5 al día), probablemente debido a una disminución de los eventos a nivel coronario.2) Aquellos con un consumo excesivo tienen el doble de riesgo que el resto de la población. 3) El riesgo es mayor en aquellos con cardiopatía. 4) Existe una mayor incidencia de muerte súbita en la borrachera y en los dependientes de consumo alcohólico.

Para explicar la mayor incidencia de muerte súbita de estos pacientes, en ambas revisiones se alude a varios mecanismos proarrítmogénicos previamente descritos (ilustración 36) (190,191). En primer lugar, a las alteraciones estructurales subclínicas descritas en múltiples estudios en alcohólicos asintomáticos que podrían explicar retrasos de conducción y fenómenos de reentrada. Ocupa especial lugar para ambos trabajos la prolongación del QT que ha sido relacionada con la mortalidad en pacientes con hepatopatía y alcoholismo(190). La prolongación de este intervalo hace especialmente vulnerable a estos pacientes que suelen precisar otras

medicaciones, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, que han sido denominados como “ el cocktail de la muerte” por Figueredo y George(190). El origen de esta alteración de la repolarización se ha vinculado, como explican estos autores, a un aumento de la actividad simpaticomimética en la fase abstinerente o postingesta, a hipokaliemia e hipomagnesemia. Finalmente, otros posibles mecanismos de producción de arritmias serían la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca consecuencia de una reducción de la sensibilidad barorrefleja y de la actividad vagal, y determinadas alteraciones hidroelectrolíticas como la hipokaliemia o la cetoacidosis alcohólica, producidas con cierta frecuencia por alteraciones nutricionales, aumento de la diuresis o excesos de vómitos o diarreas(190,191).

Ilustración 39: Mecanismos implicados en la producción de arritmias y muerte súbita (190)



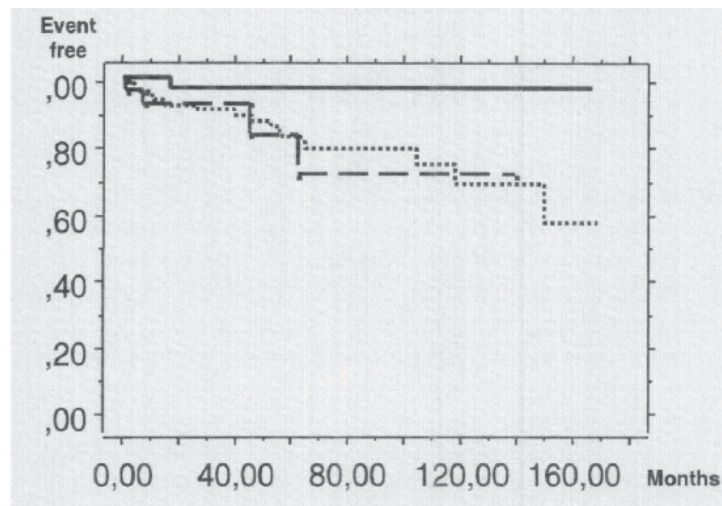
Leyenda: QT prolongation= prolongación del segmento QT, Decreased HRV= Disminución de la variabilidad del RR, Short AERP= disminución del periodo refractario, rebound & adrenergic hypersensitivity= hipersensibilidad adrenérgica, decreased baroreceptor sensitivity= pérdida de sensibilidad barorrefleja, direct effects on action potential= efectos directos sobre el potencial de acción. SVA= taquicardias supraventriculares. VT/VF= Taquicardia/fibrilación ventricular. SCD= Muerte súbita cardiaca. Hypokalemia=hipokaliemia. Poor intake= Ingesta reducida. GI losses= pérdidas gastrointestinales. Increased losses in urine = Pérdidas en orina. Psychotropic drugs= drogas psicótropas. SSRI= Inhibidores de la recaptación de serotonina

En ambas revisiones se concluye que el consumo excesivo de alcohol favorece el riesgo de arritmias y de muerte súbita tanto si los pacientes han desarrollado cardiopatía como si no lo han hecho.

Sin embargo, en los estudios sobre la historia natural de la Miocardiopatía dilatada alcohólica, por lo general no existen descripciones detalladas de las causas de fallecimiento de estos pacientes. Kino en su población de alcohólicos asintomáticos, a los que sometió a una valoración cardiovascular completa, también identificó una elevada incidencia de QT largo, que no fue valorada durante un seguimiento a largo plazo(118). En los estudios de supervivencia o de historia natural de la enfermedad los datos también son limitados. En el trabajo de Demakis fallecieron 24 individuos, de los cuales 22 se debieron a un cuadro de insuficiencia cardíaca progresiva, 1 por causa indeterminada y el caso restante por un apuñalamiento en el pecho(70). En el estudio de Prazak no se especificaron las causas de la mortalidad ni en la cohorte de Miocardiopatía dilatada idiopática ni en la de Miocardiopatía alcohólica(72).

En el trabajo de Fauchier no se identificó el número de muertes por separado de las cohortes de Miocardiopatía dilatada idiopática y la de origen alcohólico. En la población total se produjeron 19 eventos de muerte. Diez por insuficiencia cardíaca progresiva, 7 por muerte súbita y 2 por cáncer. En el caso de la muerte súbita sí que se especificó que 3 de los 7 eventos provinieron de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica(56). Ante la controversia que despierta este tema, en un editorial publicado en 2003 en la revista Chest los autores realizan una reevaluación de sus poblaciones desde el punto de vista arrítmico y de incidencia de muerte súbita (15). Revisando a la cohorte global comprueban que se produjeron 14 muertes súbitas, recuperadas o no, y 10 taquicardias o fibrilaciones ventriculares. El autor destacó que no encontró diferencias significativas en la incidencia de estos eventos entre Miocardiopatía dilatada alcohólica e idiopática. Sin embargo, el subgrupo de pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplió abstinencia (que en su población es equivalente a una reducción del consumo de forma marcada) tuvo significativamente menos eventos que los que continuaron bebiendo y que aquellos con la forma idiopática (2%) (ilustración 37)(15).

Ilustración 40: Supervivencia libre de Muerte súbita o taquicardia/fibrilación ventricular sostenida (15)



Leyenda: Línea lisa representa supervivencia en la subpoblación de Miocardiopatía dilatada alcohólica con abstinencia, línea lisa intermitente en Miocardiopatía alcohólica sin abstinencia y línea punteada en Miocardiopatía dilatada idiopática

En la población de Gavazzi no se comparó la forma de fallecer de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica y la de Miocardiopatía dilatada idiopática. En este artículo, el autor únicamente indicó que se produjeron 102 muertes en el cómputo global de ambas poblaciones. De ellas, 50 fueron de forma súbita, 33 acontecieron por insuficiencia cardíaca progresiva, 10 resultaron de origen no cardíaco y 9 quedaron sin especificar(17).

Por su parte, Haisaguerre mostró que en sus poblaciones de forma idiopática y alcohólica se produjeron 90 muertes, de las cuales 80 fueron de origen cardíaco. Aunque recogió que 34 de las 80 muertes cardiológicas ocurrieron en el grupo con Miocardiopatía dilatada alcohólica, no se especificó el modo de fallecer de los pacientes (16).

De los 13 pacientes con seguimiento del trabajo de Guillo, un paciente falleció por cáncer bronquial, 1 por insuficiencia cardíaca progresiva y 1 por

taponamiento durante una biopsia endomiocárdica. Se realizaron también dos trasplantes cardiacos debido al desarrollo de insuficiencia cardiaca progresiva (55).

Finalmente, Ballester, en el análisis de la evolución que hizo en función de la abstinencia, 9 de sus 28 individuos con seguimiento fallecieron (3 de muerte súbita, 4 de progresión de la insuficiencia cardiaca y en 2 casos no se pudo precisar).

3.6. Efectos de la abstinencia alcohólica.

La abstinencia alcohólica es una de las medidas más frecuentemente indicadas al paciente con Miocardiopatía dilatada alcohólica. Desde hace décadas, en la literatura se pueden encontrar múltiples referencias de casos clínicos aislados o de series de pacientes en los que se relaciona una mejoría clínica con el hecho de completar periodos más o menos prolongados de abstinencia alcohólica. Estos van desde duraciones de 10 semanas hasta otras que llegan a un año y medio (51, 55, 57, 58, 115, 121).

Posteriormente el conocimiento sobre este tema avanzó con el diseño de estudios que analizaban este hecho en cohortes más amplias y con un periodo de seguimiento mayor.

Demakis en 1974 completó el primer estudio prospectivo de Miocardiopatía dilatada alcohólica en el que se incluyó un análisis de los efectos de la abstinencia (70). Para este trabajo consiguió reclutar a 57 pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática con una historia de al menos 5 años de consumo de alcohol en una cantidad equivalente a 8oz de destilados de 40 grados (96gramos de alcohol). Tras 40 meses de seguimiento los pacientes fueron divididos en 3 grupos, según su respuesta clínica. El grupo A estuvo formado por aquellos que experimentaron una mejoría de su grado funcional sin sufrir nuevos eventos de insuficiencia cardiaca, el grupo B por los 12 que no mejoraron su estatus funcional pero que no tuvieron descompensaciones de insuficiencia cardiaca y finalmente el grupo C, el más numeroso, con los 30 pacientes que experimentaron un empeoramiento de sus síntomas. Gracias a

esta división, se pudo comprobar que el grupo que mejoró su sintomatología estuvo compuesto por una mayor proporción de individuos que habían cumplido abstinencia alcohólica (73% comparado con los 25% y 17% de los pertenecientes al grupo B y C respectivamente). Como posible factor de confusión se identificó que los individuos pertenecientes a este grupo de mejoría clínica, tenía un tiempo de evolución de su sintomatología de insuficiencia cardiaca significativamente menor que los grupos B y C (4 meses contra 11 y 17 meses respectivamente). Sin embargo, cuando se analizó la evolución a partir de la actitud o cumplimiento de la abstinencia, se desprendió la misma conclusión. De los 39 pacientes que siguieron bebiendo abusivamente sólo el 10% mejoraron sus síntomas, mientras que aquellos que cumplieron abstinencia mejoraron en el 69% de los casos. Como conclusión, los autores afirmaron que la abstinencia es un predictor de buen pronóstico, tanto por la distribución preponderante de abstinentes en el grupo de mejor evolución como por el análisis comparativo de eventos y grado funcional entre abstinentes y consumidores excesivo(70). Es importante destacar que en este trabajo se consideró abstinencia tanto el cese completo del consumo alcohólico como un consumo "seriamente reducido".

El 1991 Jacob comparó la evolución de dos poblaciones de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica, divididos en función de su ingesta enólica durante el seguimiento(54). El autor destacó que, a diferencia de otros estudios, en el suyo se descartó miocarditis y cardiopatía isquémica en todos los pacientes mediante biopsia y coronariografía respectivamente. Sin embargo, el tamaño de la población sólo alcanzó la modesta cifra de 3 pacientes en cada cohorte. Los individuos con abstinencia alcohólica presentaron en los tres casos una mejoría de la fracción de eyección, que pasó de un 16% de media al 46%, mientras que aquellos que continuaron bebiendo mantuvieron unas cifras similares (media antes y después del periodo de seguimiento del 30%). No se indican otros factores que pudieran haber contribuido esta mejoría, que se apreció en los tres casos al cabo de 5-10 meses de abstinencia(54).

Teragaki publicó en 1993 un estudio en el que comparó la evolución del índice cardiotórácico de una población de 10 Miocardiopatías dilatadas idiopáticas con

otra de 20 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que iniciaban un periodo de abstinencia (50). Aunque los índices cardiotorácicos basales fueron similares en ambos grupos (61% vs 60%), los diámetros diastólico y sistólico, por ecocardiograma en modo M, al inicio del seguimiento fueron mayores en la forma idiopática que en la alcohólica (70mm vs 64mm y 60mm vs 53mm respectivamente). Sin embargo, tras asegurar una ausencia de diferencias significativas en el grado funcional basal, en el tiempo de evolución de los síntomas y en el tratamiento recibido en ambos grupos, se comprobó que la mejora del índice cardiotorácico observada en ambos grupos, fue mayor en los pacientes con Miocardiopatía alcohólica. Esta mejora se observó en un periodo medio de 61 días. En el grupo de pacientes con Miocardiopatía alcohólica que partían de un índice cardiotorácico del 61%, éste alcanzó finalmente el 51%. En los pacientes con la forma idiopática el índice cardiotorácico pasó del 60% al 54%. Como todos los alcohólicos habían cumplido abstinencia, el autor identificó esta conducta como beneficiosa(50). Sin embargo, en este trabajo no se incluyó ninguna cohorte de pacientes que persistieran en la ingesta excesiva de alcohol. Por lo tanto, de este trabajo se puede concluir que los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica que cumplieron abstinencia tuvieron una mejor evolución radiológica que la observada en la forma idiopática. Por el contrario no se puede inferir de este trabajo que la abstinencia alcohólica sea un predictor de buen pronóstico pues no se compara con un consumo persistente elevado o moderado.

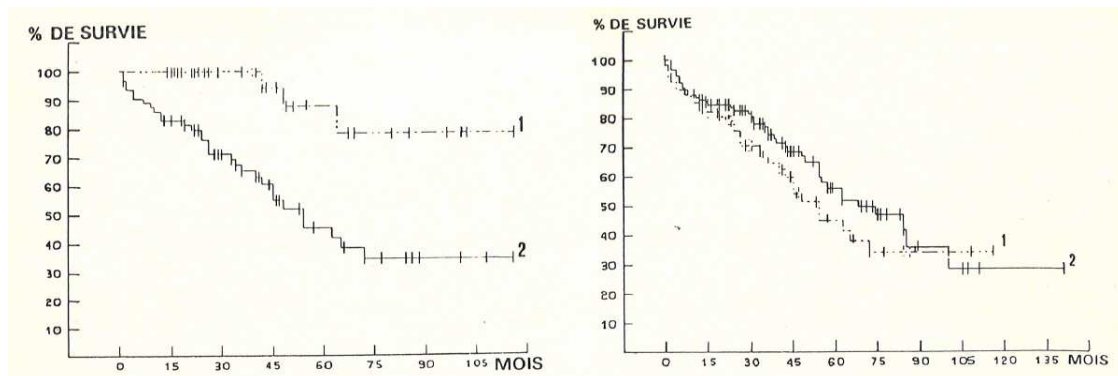
En relación con este mismo tema, Guillo publicó en 1997 un estudio en la revista *American Journal of Cardiology* en el que se describió la evolución de 14 pacientes que habían sido ingresados por insuficiencia cardiaca debido a Miocardiopatía dilatada alcohólica(55). Finalmente la cohorte, con un seguimiento a 36 meses, estuvo compuesta solamente por 9 pacientes ya que 5 abandonaron el estudio por distintos motivos. De estos, 7 dejaron de beber, 1 continuó haciéndolo moderadamente y otro reinició el hábito durante el estudio. Ocho de los 9 pacientes estudiados mejoraron el grado funcional y no hubo fallecimientos. Un paciente a pesar de cumplir abstinencia alcohólica fue sometido a trasplante cardiaco. En función de la evolución de la fracción de eyección se dividió a la población en 2 subgrupos. El primero, de 6 individuos,

estuvo compuesto sólo por aquellos que experimentaron una clara mejoría de la fracción de eyección. El segundo, por los 3 individuos que presentaron una evolución más modesta o tórpida de la fracción de eyección. En el primer grupo, todos los pacientes habían cumplido abstinencia completa, mientras que en el segundo se había producido una actitud irregular con el consumo alcohólico. Como conclusión, y en virtud de estos hallazgos, el autor, relacionó la abstinencia con la mejora de la fracción de eyección y del pronóstico global. Como crítica al trabajo, a parte de destacar el bajo número de pacientes, se encuentra la ausencia de una comparación de las características basales de ambos grupos, por lo que se desconoce si existían diferencias significativas en alguna variable entre ambos grupos. Además, el segundo grupo, con una evolución irregular de la fracción de eyección, tuvo globalmente también una tendencia a la mejora de la capacidad contráctil y no se observó una relación clara entre actitud alcohólica y la evolución de la función ventricular y esperanza de vida. Prueba de ello, es que este grupo estuvo formado por un individuo que al reiniciar el consumo empeoró, pero también por un abstinentes que empeoró su función ventricular y, sobretodo, por un consumidor moderado que mejoró su fracción de eyección(55). Quizás por estos motivos, el autor al acabar el estudio defiende que la Miocardiopatía alcohólica tiene un buen pronóstico si se cumple abstinencia pero también si se reduce la ingesta.

Haissaguerre, en un trabajo publicado en 1986, analizó retrospectivamente la evolución de 236 individuos diagnosticados de Miocardiopatía dilatada idiopática(16), En 110 de ellos se documentó un consumo de alcohol >80 gramos al día. Tras un seguimiento medio de $38,8 \pm 27$ meses, la mortalidad fue significativamente menos frecuente en los pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia, que en el grupo sin abstinencia y en el de la forma idiopática de Miocardiopatía dilatada. Aquellos que continuaron bebiendo alcohol de forma excesiva se constituyeron claramente en el grupo que tuvo un peor pronóstico. La mortalidad fue del 50,1% en los alcohólicos que no hicieron abstinencia y del 6,1% de los cumplieron abstinencia (ilustración 41) (16). Sin embargo, es de destacar que aquellos pacientes que continuaron bebiendo alcohol de forma moderada, considerando como tal <80 gramos al día, se incluyeron en el grupo de abstinentes, y por lo tanto también

presentaron un mejor pronóstico. Lamentablemente no se indicó el número o proporción de estos pacientes que se incluyeron dentro del subgrupo de abstinentes ni se hizo un análisis comparativo de los bebedores moderados con el resto de pacientes.

Ilustración 41: Evolución según abstinencia. Comparación de evolución de Miocardiopatía alcohólica en función de conducta alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática (16)



Leyenda: Izda. Porcentaje de supervivencia en la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica tras cesar el consumo de alcohol (1) y sin dejar de consumir alcohol (2). Dcha: Comparación de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica que continúa bebiendo (1) y la Miocardiopatía dilatada idiopática (2). Ambos en escala de tiempo en meses (mois).

Los 3 principales estudios que han comparado el pronóstico de la Miocardiopatía dilatada idiopática con el de la enólica hacen una apuesta directa por la abstinencia como factor decisivo para la mejora de la supervivencia libre de eventos.

El primero de estos trabajos fue el análisis retrospectivo de Prazak publicado en *European Heart Journal* en 1996(72). Su cohorte de 23 pacientes diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica tuvo globalmente una mejor supervivencia libre de trasplante cardiaco que la población de Miocardiopatía dilatada idiopática. Los autores, al no tener recogido ni especificado la evolución del consumo alcohólico durante el seguimiento, no pudieron incluir este parámetro como objeto de análisis. A pesar de esto, en su discusión, indican que es necesaria y sugerida a todos los pacientes(72).

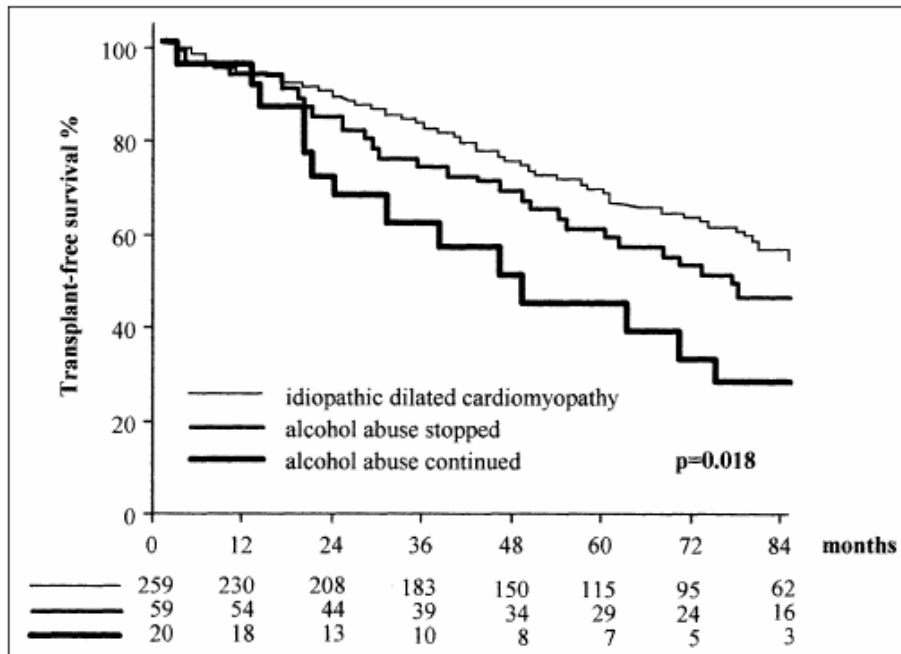
El segundo de estos trabajos es el de Fauchier, publicado en *European Heart Journal* en el año 2000(56). A diferencia del trabajo de Prazak, se distinguió a los pacientes que durante el seguimiento hicieron abstinencia alcohólica de

aquellos que no la cumplieron. Tras un seguimiento de 47 meses, se observó que la supervivencia libre de trasplante de los pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática era mejor que la de aquellos con la forma alcohólica. Sin embargo, las diferencias dejaron de ser significativas cuando se comparó la forma idiopática con los alcohólicos que cumplieron abstinencia alcohólica o, como indica el autor, una reducción marcada del consumo. Por lo tanto, de este trabajo se desprende que la evolución de la Miocardiopatía dilatada alcohólica mejora cuando se hace abstinencia y/o una reducción marcada del consumo. Lamentablemente no se definió esta reducción ni se dividió al grupo de pacientes que continuaron bebiendo en consumidores moderados y consumidores excesivos. El único predictor independiente de muerte de origen cardiaco en Miocardiopatía dilatada alcohólica resultó ser precisamente la ausencia de abstinencia ($p=0.02$), que como decimos incluye a los que beben de forma controlada. A nivel ecocardiográfico se hizo un análisis de la evolución de la fracción de eyección en 36 de los 50 pacientes. La fracción de eyección de los pacientes que cesaron o redujeron marcadamente el consumo alcohólico mejoró de $27\pm 11\%$ a $35,4\pm 14,6\%$. Sin embargo, esta evolución favorable no pareció superior a la que mostraron aquellos individuos que continuaron bebiendo, que pasaron de una del $30,7\pm 11,7\%$ a otra del $45,2\pm 15\%$. No se especificó si estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas pero no parece factible que el mantenimiento del consumo alcohólico tuviera peor efecto que la abstinencia(56).

Finalmente Gavazzi publicó un estudio multicéntrico que consiguió reclutar a 79 pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica y 259 con la forma idiopática no asociada a alcohol (17). La duración media del seguimiento fue de 59 ± 35 meses. La supervivencia libre de trasplante a 7 años en la cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica fue del 41%. Nuevamente, aquellos que continuaron bebiendo tuvieron peores datos a este nivel que los que cesaron el consumo de alcohol (27 vs 45%) (ilustración 42). El único factor predictor de mejoría a nivel de supervivencia o de función ventricular izquierda resultó ser nuevamente la abstinencia alcohólica. Como posible crítica a este trabajo destaca una ausencia de definición clara de abstinencia además de un análisis pormenorizado de la evolución de aquellos bebedores moderados. Es de

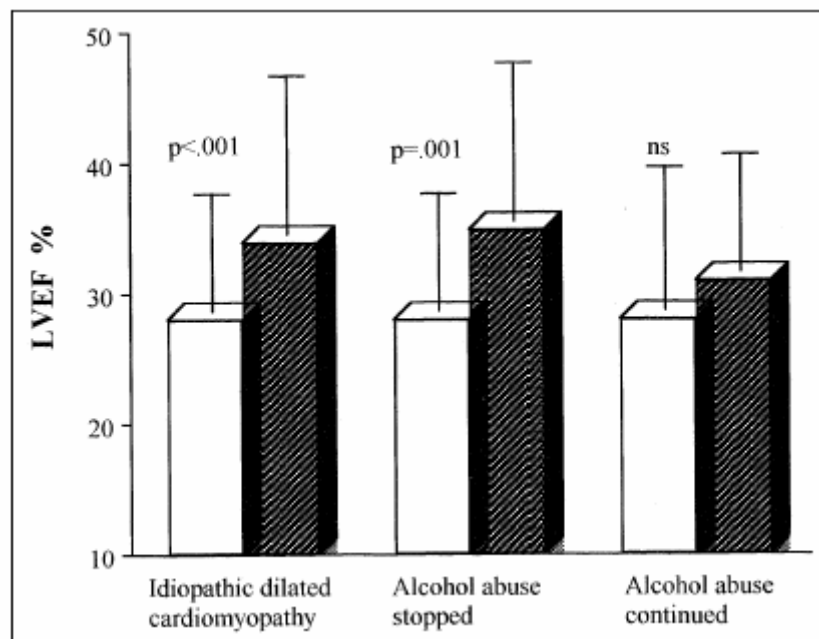
esperar que este subgrupo estuviera en mayor o menor medida representado en el estudio.

Ilustración 42: Evolución de la Miocardopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia o persistencia de consumo (17)



En cuanto a la evolución de la fracción de eyección, el autor encuentra que todos los grupos mejoran su función sistólica pero sólo de forma significativa en los pacientes que cesan el consumo de alcohol tal como se muestra en la Ilustración 43 (17).

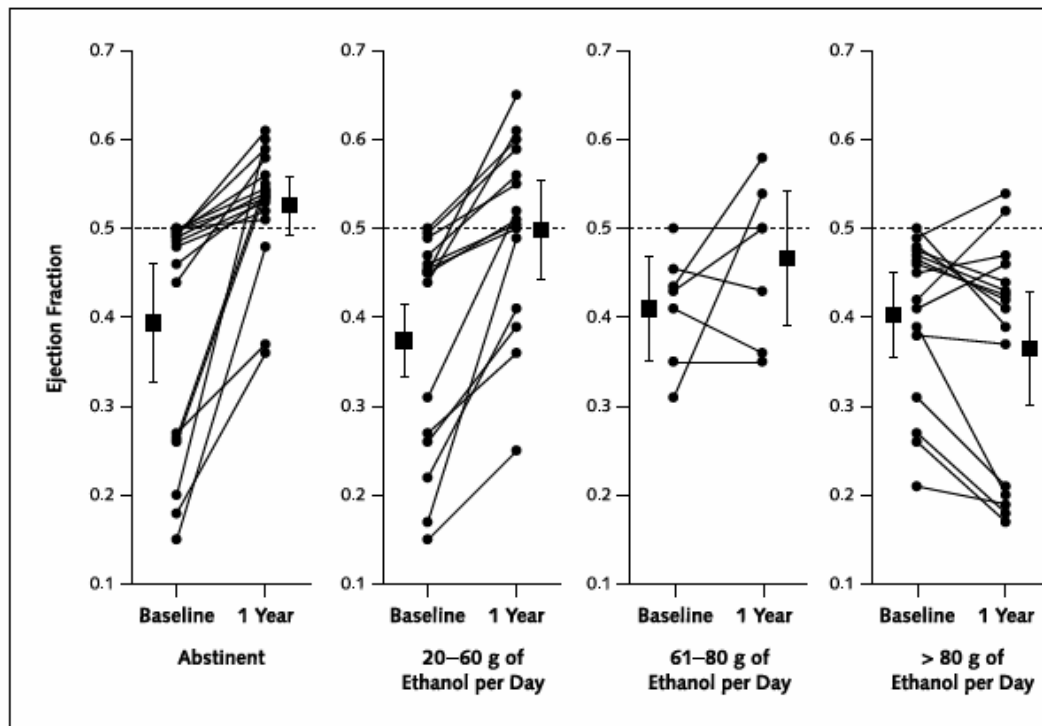
Ilustración 43: Evolución de fracción de eyección en función del hábito enólico y abstinencia en la población con Miocardopatía dilatada alcohólica (17)



Leyenda: Columnas blancas: datos al inicio del seguimiento. Columnas negras: datos al final del seguimiento.

Para analizar los efectos de la abstinencia en la Miocardiopatía dilatada alcohólica es de especial relevancia el trabajo de Nicolas et al publicado en *Annals of Internal Medicine* en 2002(52). En este estudio se analizó la evolución de 55 pacientes con Miocardiopatía alcohólica (consumo medio 208 gramos/día durante 26 años de media) en función del grado de abstinencia tras iniciar el seguimiento médico. Se dividió a la población en 4 subgrupos en función de la cuantía de la ingesta durante el seguimiento. Dejaron de beber completamente 17 sujetos, 15 redujeron el consumo a 20-60 gramos al día, 7 mantuvieron un consumo límite de 61 a 80 gramos y 16 siguieron bebiendo > 80 gramos al día. Al final del primer año de seguimiento tanto el grupo de abstinentes como aquel que redujo el consumo a 20-60 gramos al día mejoraron de forma similar su fracción de eyección. Los que cumplieron abstinencia la aumentaron en un 13,1% y los consumidores moderados en un 12,5%. Aquellos con un consumo superior a 80 gramos al día vieron deprimida su fracción de eyección en una media de 3,8% (ilustración 44). Los que tuvieron un consumo intermedio de 61-80gr/día presentaron datos no valorables. La clase funcional mejoró de forma similar en el grupo de consumo moderado y en aquellos con abstinencia. También se observó este efecto en aquellos sujetos que mantuvieron un consumo excesivo de >80 gramos al día, pero que lo habían reducido en más de un 50%. En el primer año no hubo mortalidad en la cohorte completa. Posteriormente fallecieron 10 pacientes, todos ellos del grupo que mantuvo un consumo severo, 7 de insuficiencia cardiaca y 3 por causas no cardiológicas(52).

Ilustración 44: Evolución FEVI tras un año de seguimiento según grado de consumo alcohólico. Fracción de eyección media en la visita inicial y al cabo de un año de seguimiento estratificado según conducta alcohólica (52)



Leyenda: De izda a dcha.: subpoblación de abstinentes, de consumidores moderados de alcohol (20-60g/día), de consumidores moderados-severo (60-80g/día) y derecha: consumidores excesivos de alcohol (>80g/día)

Específicamente, Ballester quiso analizar los efectos del alcohol y de la abstinencia en el miocardio mediante el uso de anticuerpos antimiosina marcados con Indio-111(114). Este radiotrazador había sido reconocido como un indicador de daño miocárdico irreparable, pues previamente tenía demostrada su capacidad de fijación al miocardio sólo cuando el sarcolema está roto y la miosina está expuesta(114).

Reclutaron a 56 pacientes con Miocardiopatía dilatada aparentemente no isquémica y con un consumo alcohólico superior a 100g/día durante al menos 10 años. Un segundo grupo estuvo compuesto por 15 individuos sin cardiopatía, reclutados de la consulta de desintoxicación alcohólica, que reconocieron un consumo medio de 156 ± 59 gramos de alcohol durante una media de 17 ± 5 años. Aunque la media de gramos ingeridos al día fue mayor en este segundo grupo, la dosis acumulativa de alcohol fue similar en ambas cohortes. La captación de anticuerpos marcados por indio 111 fue analizada

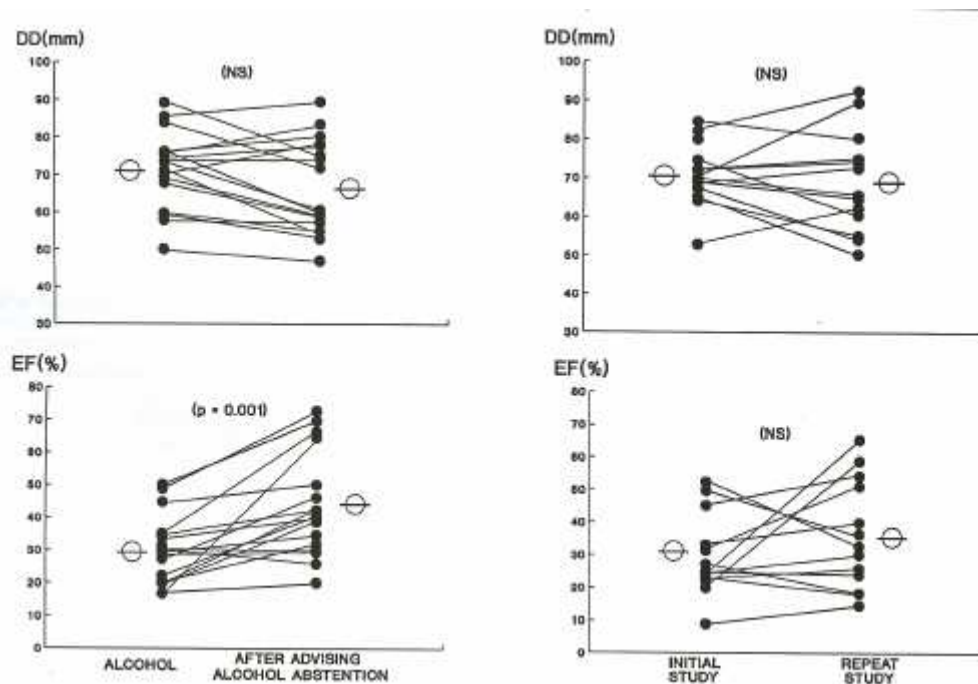
cuantitativamente a través del ratio captación cardiaca/pulmonar (HRL). Se empleó 1,55 como el valor de referencia tomado como normal. Como resultado se encontró que el HRL estuvo aumentado en el 49% de los pacientes con cardiopatía, mientras que sólo se encontraba alto en el 3% de los individuos del grupo de alcohólicos sin cardiopatía.

De los 56 pacientes del grupo de cardiópatas, 28 eran antiguos bebedores y 28 habían continuado consumiendo alcohol durante el estudio. Los valores de captación de Indio 111 resultaron estar elevados en el 75% de los que continuaban bebiendo y sólo en el 32% de los que habían dejado previamente de consumir alcohol.

Del grupo de bebedores activos de alcohol con afectación miocárdica, 19 pacientes fueron estudiados 9 ± 4 meses después de iniciar la abstinencia. Los 9 restantes habían fallecido durante la evolución o habían sido sometidos a trasplante cardíaco. En estos, la captación media disminuyó de un HRL de 1.76 ± 0.17 a un 1.55 ± 0.19 de promedio y se asoció a una significativa mejoría de la fracción de eyección de $30\pm 12\%$ a $43\pm 16\%$. ($p < 0.01$) (ilustración 45)(114).

Del subgrupo de 28 pacientes con cardiopatía pero sin consumo activo, a 15 se les pudo repetir el estudio con Indio 111. Tras 19 ± 11 meses de seguimiento no se encontraron diferencias significativas ni en el HRL (1.55 ± 0.16 vs 1.54 ± 0.19) ni en la fracción de eyección (FEVI 31 ± 13 vs 35 ± 16) (114).

Ilustración 45: Evolución de la miocardiopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia (114)



Legenda: Izquierda: Población con consumo activo al inicio del seguimiento. Se muestra la evolución del diámetro telediastólico (DD) y fracción de eyección antes (alcohol) y después de abstinencia alcohólica (after advising). Existen diferencias significativas entre ambos momentos, con una mejora estadística de la función ventricular. Derecha: Población con consumo en el pasado, que al inicio del seguimiento ya practica abstinencia. No se producen cambios significativos durante la evolución.

Finalmente La Vecchia advirtiendo que no todos los pacientes con abstinencia alcohólica conseguían una mejora significativa de la fracción de eyección, diseñó un estudio para valorar la influencia o el valor predictivo de otras variables, que en este caso fueron fundamentalmente de tipo hemodinámico(53). La cohorte estuvo compuesta por 19 individuos diagnosticados de Miocardiopatía dilatada alcohólica por presentar síntomas de insuficiencia cardíaca NYHA II-IV, fracción de eyección inferior al 50% y consumo superior a 80 gramos al día durante al menos 5 años. Además de un ecocardiograma al inicio y al final del seguimiento, a todos los pacientes se les practicó un cateterismo derecho y una biopsia endomiocárdica. El tratamiento médico estuvo basado en diuréticos y digitálicos, y en aquellos con tensión arterial sistólica >100mmHg se añadió inhibidores de la enzima de conversión. Cumplieron abstinencia completa 15 pacientes y además 4 redujeron el consumo a < 40 gramos al día. Durante un seguimiento medio de 23 meses, 9

(48%) pacientes mejoraron su fracción de eyección, mientras que 10 (52%) no lo hicieron. Los 9 que mejoraron su fracción de eyección pasaron de un promedio de $28.5 \pm 9\%$ en la primera visita a $54.3 \pm 10\%$ al final del seguimiento ($p < 0.001$)

Las únicas variables que resultaron significativamente distintas en el grupo con mejora de la fracción de eyección fueron una menor presión media de la arteria pulmonar y una menor presión capilar pulmonar ($27.8 \text{ mmHg} \pm 13.3$ vs $40.3 \text{ mmHg} \pm 12.4$; y $18.4 \text{ mmHg} \pm 9$ vs $26.5 \text{ mmHg} \pm 8$ respectivamente; $p=0.05$)(53).

3.7 Evolución de la fracción de eyección en la Miocardiopatía dilatada alcohólica. Factores predictores de mejora y valor clínico de la misma.

La fracción de eyección es una de las medidas cuantitativas más utilizadas y representativas de la función cardíaca. Este valor, expresado en porcentaje, mide la capacidad contráctil del corazón, comparando el volumen del ventrículo izquierdo en sístole, con el que presenta en diástole. Los valores de la fracción de eyección considerados como normales son los superiores al 55%.

Sin embargo el concepto de insuficiencia cardíaca, que clásicamente había sido relacionado con una disminución de la fracción de eyección, ha cambiado en los últimos años. En la actualidad se conoce que este síndrome puede aparecer en individuos con una función contráctil normal o casi normal, en lo que se denomina insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada(192). Más aún, se ha determinado que la fracción de eyección es un mal predictor de la capacidad funcional, y que la mortalidad es prácticamente similar en los enfermos con insuficiencia cardíaca con y sin depresión de la fracción de eyección. Por lo tanto, aunque este parámetro haya sido relacionado con un mal pronóstico y con una mayor severidad de la insuficiencia cardíaca, existen datos contradictorios en cuanto al peso absoluto específico que tiene a nivel de la mortalidad(192).

En el caso concreto de la Miocardiopatía dilatada alcohólica los datos son aún menos concluyentes y consistentes. Hasta la fecha, los estudios disponibles al respecto no analizan en valor predictivo de la recuperación de la fracción de

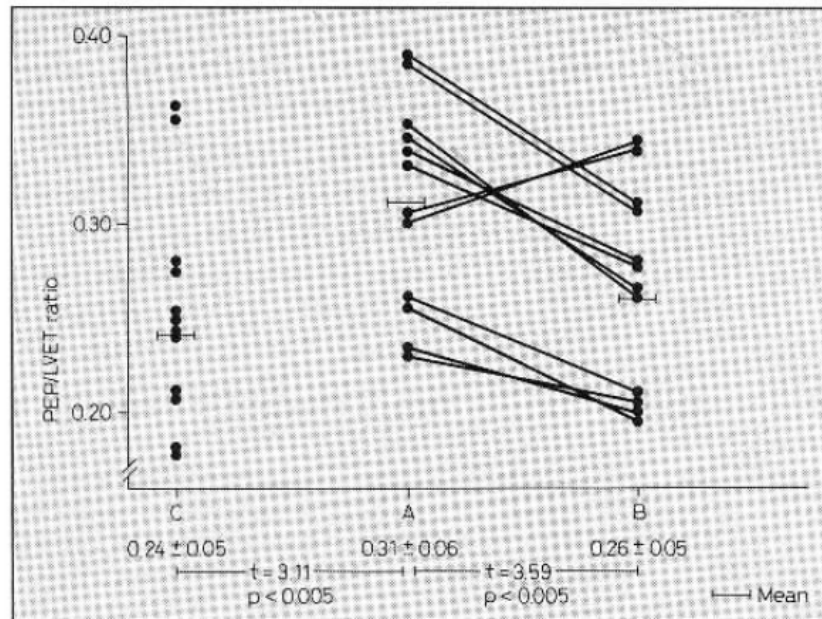
eyección en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, y la información que aportan se limita a relacionar la evolución de la misma con el nivel de ingesta alcohólica durante el seguimiento (17, 52, 55, 56, 114, 120)

El primer estudio que empleó la ecocardiografía para valorar el vínculo entre la recuperación de la fracción de eyección y la abstinencia alcohólica en la Miocardiopatía dilatada alcohólica no llegó hasta 1987(121). Como en el caso de las primeras descripciones clínicas y pronósticas, fue en forma de casos clínicos aislados. Pavan reclutó a 81 pacientes con Miocardiopatía dilatada e hizo una cuantificación de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, además de los diámetros diastólicos y sistólicos y del tamaño de la aurícula izquierda, al inicio y final de un periodo de seguimiento. Con un tratamiento basado en diuréticos, digoxina y vasodilatadores, sólo 3 de los 81 mejoraron su fracción de acortamiento y vieron disminuir sus diámetros en exploraciones repetidas al cabo de 15, 20 y 25 meses. El rasgo en común que compartieron estos tres pacientes fue una historia previa de consumo excesivo de alcohol (2,5l de vino más de 5 años en 2 casos y más de 10 años en el restante) que había sido abortada al iniciar el tratamiento. Sin embargo los propios los autores de este trabajo recomendaron no extraer conclusiones definitivas, pues reconocieron desconocer los hábitos y conductas del resto de los 78 individuos y tampoco lo correlacionaron con ninguna mejora en su pronóstico(121).

En 1989 Milani estudió por primera vez los efectos de la abstinencia alcohólica sobre las alteraciones ecocardiográficas preclínicas de un grupo de alcohólicos crónicos asintomáticos(120). Para este cometido reclutó a 20 individuos con un consumo superior a 150ml de alcohol durante más de 5 años. En el texto publicado se informa que ninguno de ellos tenía historia de cardiopatía, de sintomatología cardiovascular ni de recibir medicación cardiotropa. Durante el seguimiento se comprobó que cumplían abstinencia alcohólica mediante entrevistas personales a los pacientes y familiares, además de la medición de transaminasas en sangre. La valoración de la función ventricular izquierda no se realizó a través de la fracción de eyección o acortamiento. Se hizo mediante fonoelectrografía cuantificando los periodos eyectivos, el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo y el cociente entre ambos, PEP/TEVI. Se realizaron

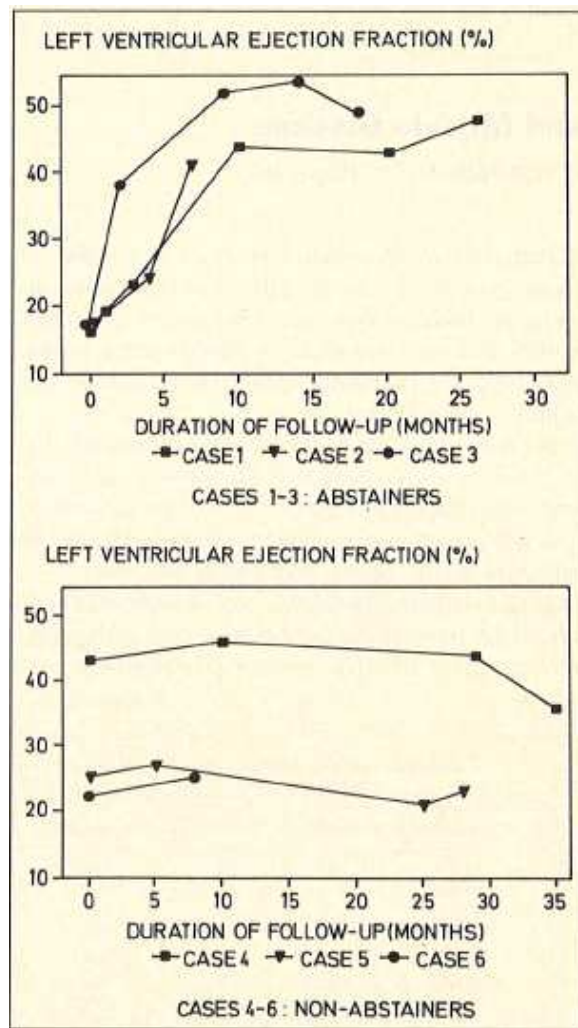
mediciones basales, que fueron comparadas con un grupo control, y que fueron repetidas al cabo de 12 meses en el caso de los alcohólicos. En el estudio basal los alcohólicos tuvieron un tiempo preyectivo mayor y un tiempo eyectivo menor que el grupo control. El cociente PEP/TEVI por lo tanto fue mayor en los alcohólicos, traduciendo una merma en la función contráctil del ventrículo izquierdo en los primeros. A nivel estructural los diámetros ventriculares y los grosores del septo y pared lateral fueron también significativamente mayores en los alcohólicos. Al cabo de 12 meses de abstinencia el periodo preyectivo, el cociente PEP/TEVI y los grosores ventriculares mejoraron (ilustración 46). El diámetro diastólico y el tiempo eyectivo permanecieron igual. Para tratar de asegurar que esta mejora del cociente no era consecuencia de una disminución de la postcarga o de un aumento de la precarga, los autores valoraron el stress de pared, que estima la postcarga, y el mencionado diámetro diastólico. Al no modificarse ninguno de los dos, dedujeron que las mejoras encontradas se debían a un aumento de la contractilidad miocárdica y no a modificaciones de la situación de carga. Además esto fue congruente con el hallazgo de un aumento del cociente stress telesistólico/volumen telesistólico, indicador de contractilidad cardíaca, tras 12 meses de abstinencia(120).

Ilustración 46: Evolución del ratio PEP/LVET antes (A) y después (B) de la abstinencia alcohólica (120)



El 1991 Jacob comparó la evolución de la fracción de eyección en dos poblaciones de pacientes con Miocardiopatía alcohólica, divididos en función de su actitud con la bebida alcohólica durante el seguimiento(54). El tamaño poblacional estuvo restringido únicamente a 3 pacientes en cada población. Los individuos con abstinencia alcohólica presentaron en los tres casos una mejoría de la fracción de eyección, que pasó de un 16% de media al un 46%, en los tres casos en el plazo de 5-10 meses. Por el contrario, aquellos que continuaron bebiendo alcohol, sin cuantificar, mantuvieron unas cifras similares (fracción de eyección media antes y después del periodo de seguimiento del 30%) (ilustración 47). No se indican otros factores que pudieran haber contribuido a la mejoría. (54).

Ilustración 47: Evolución de la fracción de eyección en función de la abstinencia de la cohorte de Jacob AJ (54)



Leyenda: Evolución de la fracción de eyección de una población de los 3 individuos que dejan de consumir alcohol (arriba) y de 3 individuos que continúan bebiendo alcohol (abajo). Abscisas: Fracción de eyección. Ordenadas: meses de seguimiento

En el estudio de Guillo de 1997, se valoró el efecto de la abstinencia alcohólica en 14 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca y Miocardiopatía dilatada alcohólica(55). De esta cohorte inicial, 5 sujetos abandonaron precozmente el estudio. Con los 9 pacientes restantes, el autor hizo una división de la cohorte en función de la evolución que tuvo la fracción de eyección. El primero estuvo compuesto por los 6 individuos que la vieron mejorar claramente, y que coincidió con una actitud de abstinencia alcohólica. De ellos, un paciente tuvo un descenso de la fracción de eyección tras una pauta puntual de flecainida, que se corrigió al retirar el fármaco. El segundo subgrupo estuvo formado por 3 individuos con una evolución más modesta de la fracción de eyección, que coincidió con una actitud irregular con el consumo: un abstinerente que no mejoró, un consumidor moderado que mejoró su fracción de eyección y un

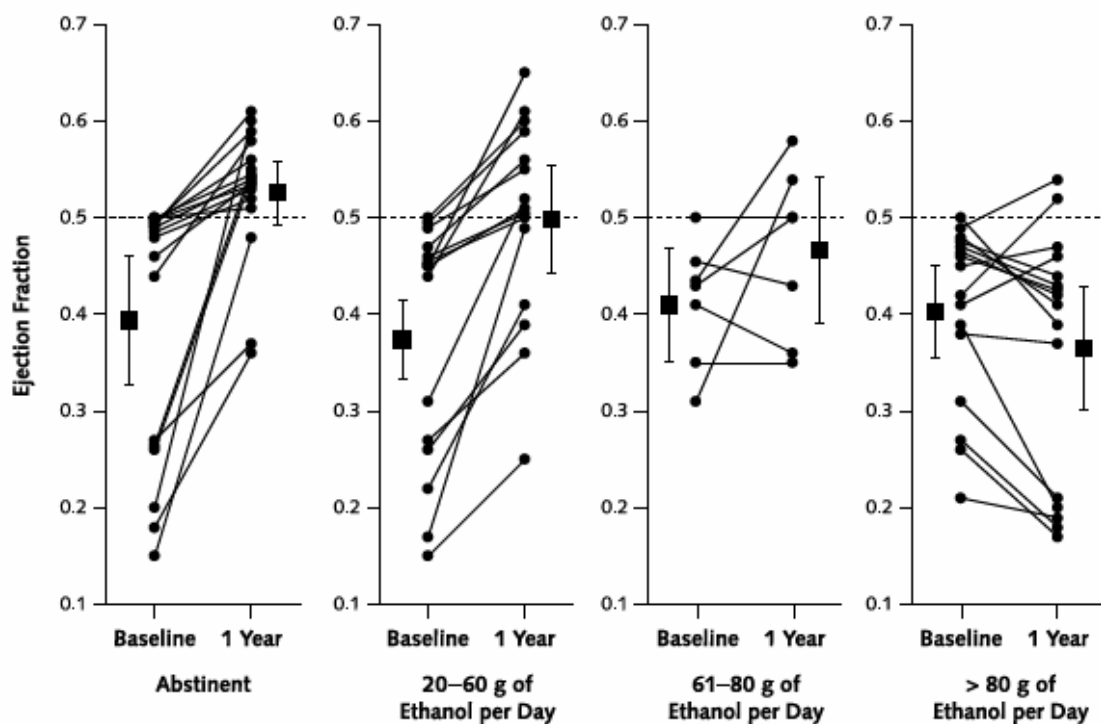
individuo que tras un periodo de abstinencia, reinició el consumo y esto se asoció a un empeoramiento de la contractilidad. Por el escaso número de pacientes analizados, no se pudo hacer ningún tipo de análisis estadístico de los factores pronóstico ni extraer ninguna conclusión definitiva(55).

En el estudio completado por el grupo de Gavazzi en el año 2000, se analizaron los cambios acontecidos en la fracción de eyección tanto de la población con Miocardiopatía dilatada idiopática como de la cohorte de de Miocardiopatía alcohólica. En esta última población se diferenció lo acontecido entre los pacientes que cumplieron abstinencia y aquellos que mantuvieron un consumo excesivo de alcohol (17). Al final del periodo de seguimiento todos los grupos mejoraron su función sistólica, pero en el caso de la MCA sólo resultó estadísticamente significativa en los que cesaron el consumo de alcohol. El autor no menciona otros predictores de mejoría de la función ventricular izquierda distintos a la abstinencia alcohólica y no menciona la repercusión que esto tuvo en el pronóstico de estos pacientes(17). Previamente, en un estudio similar, Fauchier había aportado los datos ecocardiográficos al inicio y final del seguimiento de 36 de los 50 pacientes de su cohorte de miocardiopatía dilatada alcohólica(56). Globalmente la FEVI mejoró de un $27.8\pm 11,8\%$ hasta un $37.6\pm 15\%$. En el subgrupo de individuos que cesaron el consumo alcohólico la mejora fue de $27\pm 11\%$ hasta el $35.4\pm 14.6\%$. Sin embargo esta mejoría fue aún mayor entre los que persistieron en el consumo excesivo. Pasaron de una fracción de eyección del $30.7\pm 11.7\%$ al $45.2\pm 15\%$. No se especificó si resultaron significativas estas diferencias (56).

En relación a esto, el trabajo de Nicolas publicado en *Annals of Internal Medicine* en 2002, es de especial relevancia(52). Los autores analizaron la evolución de la fracción de eyección en función de la cuantía del consumo alcohólico durante un seguimiento clínico, que fue de sólo un año. Los autores consiguieron reclutar a 55 pacientes con Miocardiopatía alcohólica, definida por un consumo de más de 100g/día de etanol durante al menos 10 años. La cohorte, fue dividida en 4 subgrupos en función de la cantidad de alcohol consumida. Al final del primer año tanto el grupo de abstinentes como el que redujo el consumo a 20-60 gramos al día mejoraron de forma similar su fracción de eyección. Los abstinentes en un 13,1% (intervalo de confianza 6,9-

19,3%) y los consumidores moderados un 12,5% (8,2- 16,8%). Aquellos con un consumo superior a 80 gramos al día la vieron deprimida en una media de 3,8% (-1 a -7%). Los que tuvieron un consumo intermedio 61-80gr/día presentaron datos dispersos poco valorables (ilustración 48). En este trabajo sin embargo no se analizó la repercusión clínica que la modificación de la fracción eyección tuvo y, por el escaso tiempo de seguimiento, tampoco sus implicaciones pronósticas(52).

Ilustración 48: Evolución FEVI según consumo alcohólico. Fracción de eyección media en la visita inicial y al cabo de un año de seguimiento estratificado según conducta alcohólica(52)

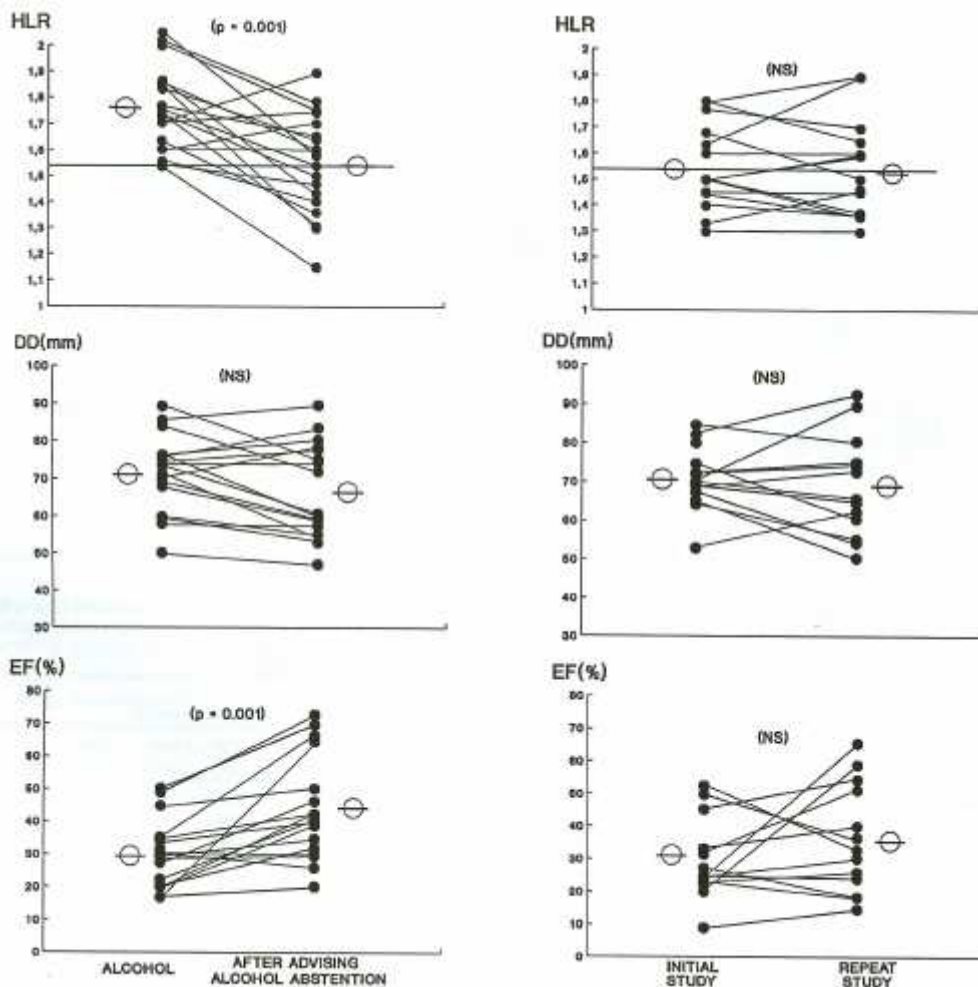


Leyenda: De izda a dcha.: subpoblación de abstinentes, de consumidores moderados de alcohol (20-60g/día), de consumidores moderados-severo (60-80g/día) y derecha: consumidores excesivos de alcohol (>80g/día)

Ballester y colaboradores también quisieron analizar la evolución de la función ventricular en una cohorte de Miocardiopatía alcohólica, en este caso también en función de cumplir o no abstinencia. Para ello estudiaron la fracción de eyección mediante ecocardiografía y el daño estructural mediante el uso de anticuerpos antimiosina marcados con Indio-111, que se unen a la miosina en caso de daño irreparable miocárdico (114). El trabajo incluyó a 56 pacientes con miocardiopatía dilatada que se distribuyeron a partes iguales en un grupo

de 28 antiguos bebedores y en otro de 28 individuos que continuaban bebiendo alcohol al inicio del estudio. Del grupo de bebedores activos de alcohol, 19 pacientes fueron estudiados 9 ± 4 meses después de iniciar la abstinencia, apreciándose una significativa mejoría de la fracción de eyección del $30\pm 12\%$ al $43\pm 16\%$. ($p < 0.01$) (ilustración 49). Los 9 individuos restantes no estudiados habían fallecido durante la evolución o fueron sometidos a trasplante cardiaco. Del subgrupo de 28 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin consumo activo al iniciar el estudio, a 15 se les pudo repetir el estudio y no se encontraron diferencias significativas en la fracción de eyección (FEVI 31 ± 13 vs 35 ± 16). Por lo tanto, de este estudio también se desprende que la fracción de eyección puede mejorar en los pacientes los primeros meses después de cesar el mismo (114).

Ilustración 49: Evolución de la miocardiopatía dilatada alcohólica según actitud de abstinencia (114)



Leyenda: Izquierda: Población con consumo activo al inicio del seguimiento. Se muestra la evolución del diámetro telediastólico (DD) y fracción de eyección antes (alcohol) y después de abstinencia alcohólica (after advising). Existen diferencias significativas entre ambos momentos, con una mejora estadística de la función ventricular. Derecha: Población con consumo en el pasado, que al inicio del seguimiento ya practicaba abstinencia. No se producen cambios significativos durante la evolución.

Finalmente, y de forma singular, el trabajo de La Vecchia trató de encontrar predictores de evolución de la fracción de eyección distintas a la cuantía del consumo alcohólico, en este caso de tipo hemodinámico(53). De una cohorte de 19 pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica, 15 cumplieron una abstinencia completa y 4 redujeron su consumo a <40 gramos al día. El tratamiento médico del que se beneficiaron estuvo basado en diuréticos y digitálicos. Aquellos con una tensión arterial sistólica >100mmHg recibieron también inhibidores de la enzima de conversión. Durante un seguimiento medio de 23 meses, 9 (48%) pacientes mejoraron su fracción de eyección, mientras que 10 (52%) no lo hicieron. Los 9 que mejoraron pasaron de una FEVI

promedio de $28.5 \pm 9\%$ en la primera visita a otra de $54.3 \pm 10\%$ al final del seguimiento ($p < 0.001$). Las únicas variables que resultaron distintas entre respondedores y no respondedores fueron la presión arterial pulmonar media y la capilar pulmonar. Ambas presiones fueron significativamente menores en el grupo que mejoró la fracción de eyección que en el que no evolucionó favorablemente ($27.8 \text{ mmHg} \pm 13.3$ vs $40.3 \text{ mmHg} \pm 12.4$; y $18.4 \text{ mmHg} \pm 9$ vs $26.5 \text{ mmHg} \pm 8$ respectivamente; $p=0.05$)(53)

En resumen, de la evidencia disponible se puede desprender que los pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica pueden mejorar su fracción de eyección durante el seguimiento y tratamiento médico. Esta mejora es más reproducible en aquellos que no siguen bebiendo abusivamente, sin aclarar los estudios al respecto, si es preciso una abstinencia total. Los únicos factores que se han postulado como predictores de esta mejora, además de la reducción de la ingesta alcohólica, son de tipo hemodinámico invasivo. El papel de la recuperación de la fracción de eyección como predictor de buen pronóstico no ha sido definido.

CAPITULO 4. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA III: ALCOHOL Y SALUD CARDIOVASCULAR

“El vino es necesario y Dios no nos lo prohíbe. Si nos lo hubiera querido prohibir, las viñas serían amargas.” Proverbio francés

4. ALCOHOL Y SALUD CARDIOVASCULAR.

4.1. Efectos favorables del consumo moderado de alcohol

Los estudios epidemiológicos, en general, reflejan que el consumo moderado de alcohol produce un efecto global favorable sobre la morbimortalidad (59, 60, 112). En el principal metanálisis de los trabajos existentes al respecto, Castelnuovo encontró que la cantidad de 10-20 gramos al día en mujeres y 20-40 gramos en varones se asoció a la menor tasa de mortalidad por cualquier causa. Tanto abstemios como bebedores excesivos presentaron mayor número de eventos que los bebedores de cantidades moderadas de alcohol (60).

Este hecho se ha relacionado con el reconocido efecto beneficioso que el consumo controlado de alcohol ejerce sobre la enfermedad coronaria, que es la principal causa de muerte en nuestro medio (59). Como era de esperar, debido a la importancia relativa que tiene la patología coronaria dentro de las enfermedades del corazón, esto también se tradujo en una importante disminución de la mortalidad de origen cardiovascular global, que se llegó a cifrar en un 51% (203, 204).

La reducción de la morbimortalidad coronaria por parte del alcohol está avalada por múltiples trabajos de diversa índole y metodología(193). Son tanto retrospectivos como prospectivos (194, 195), así como transversales o con seguimientos prolongados hasta de 26 años (196, 197). Sus conclusiones son siempre estables, aún cuando se estratifica por género(198) o se ajusta por adicciones como el tabaco (199) o comorbilidades como la hipertensión (200, 201) o diabetes (202). Finalmente, existen trabajos con angiografía coronaria cuantitativa que encontraron una disminución de la placa de ateroma con el consumo controlado de alcohol (196).

Toda esta evidencia , avalada también por la plausibilidad biológica de sus reconocidos efectos sobre el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y actividad plaquetaria, que se revisará más adelante, no han podido ser rebatida. Tan sólo han sido matizados por algunos autores que han encontrado

diferentes grados o intensidades de reducción del riesgo absoluto en función del género, etnia y cuantía consumida exacta (112, 194, 195, 201).

Sin embargo, a nivel de la función miocárdica, independientemente de los ejercidos en sobre el árbol coronario, los efectos que ocasiona el consumo leve-moderado de alcohol son todavía motivo de controversia, probablemente en relación con la menor evidencia acumulada.

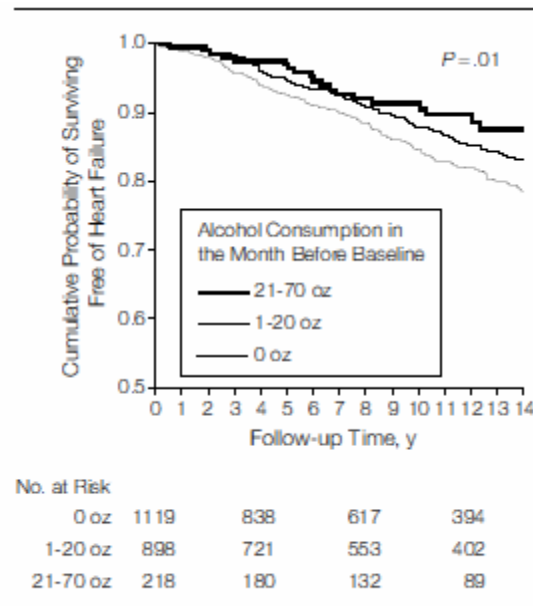
En este apartado se analizan los trabajos existentes en población general(205, 206), en individuos hipertensos(207), y en aquellos con disfunción ventricular preexistente, siempre independientemente del efecto ejercido sobre la cardiopatía isquémica.

4.1.1 Efectos favorables del consumo moderado de alcohol, estratificando por historia de cardiopatía isquémica.

El primer estudio prospectivo que analizó a nivel poblacional los efectos del consumo moderado de alcohol, independientemente de los beneficios derivados de la disminución de eventos coronarios, fue el liderado por Abranson, publicado en JAMA en 2001(205). En él se realizó un seguimiento de 2235 individuos mayores de 65 años, sin historia de insuficiencia cardiaca, encaminado a identificar un primer episodio de insuficiencia cardiaca. Durante el seguimiento se produjeron un total de 281 episodios de primera descompensación de insuficiencia cardiaca. Tras estratificar a la población según su consumo de alcohol, se comprobó que aquellos individuos que ingerían de 21 a 70 oz de alcohol al mes tenían una incidencia más baja de descompensación de ICC (9,2/1000 pacientes/año) que los abstemios (16/1000 pacientes/año) o que aquellos que lo hacen de manera más leve (1-20oz, 12 eventos/1000 pacientes/año). O lo que es lo mismo, un 47% de reducción del riesgo que se tradujo en unas curvas de supervivencia libre de eventos con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$). Tras ajustar por angina, historia previa de infarto e infarto durante el seguimiento, esta relación se mantuvo, con riesgos relativos decrecientes según aumentaba el consumo de alcohol. El riesgo relativo del grupo control fue 1, de 0.79 (95% IC: 0.60-1.02)

en aquellos con un consumo inferior a 21oz, y de 0.53 (95% CI, 0.32- 0.88) en aquellos con consumo de 21 a 70oz (P .02) (ilustración 50). Para tratar de excluir el clásico sesgo de selección que incluye a enfermos o pacientes en una fase subclínica de la enfermedad dentro del grupo de abstinentes, se hizo un análisis excluyendo a aquellos que dejaron de beber en el primer mes y a los que sufrieron un evento en los dos primeros años de seguimiento. De esta manera se apartaron aquellos individuos con peor pronóstico dentro de los abstemios. En ninguno de los subsecuentes análisis se modificó la menor mortalidad o incidencia de insuficiencia cardíaca del grupo con consumo moderado. Los autores en el texto del artículo informaron además de una incidencia aún más baja de eventos (7/1000 pacientes/año) en el grupo que bebía más de 70 oz pero esta cohorte no fue sometida a ningún tipo de análisis. Por último, la mortalidad total fue también menor en aquellos con consumo moderado y este efecto pareció deberse a la reducción de episodios de insuficiencia cardíaca(205).

Ilustración 50: Probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en función del grado de consumo de alcohol durante un periodo de 14 años (205)



En el año 2002 se publicó un trabajo de Walsh y colaboradores que analizó también a nivel poblacional la incidencia de un primer episodio de insuficiencia cardíaca en relación con el nivel de ingesta de alcohol(206). Para ello se aprovechó la sistemática recopilación de datos de la población de

Frammingham. Se seleccionó a los individuos, sanos en la primera toma de contacto, de los que se dispusiera de seguimiento y datos de consumo de alcohol durante al menos 6 y 10 años. En total se consiguió reclutar a 2796 varones y 3493 mujeres. Se produjeron 99 casos de insuficiencia cardiaca en varones y 120 en mujeres durante un seguimiento de 26035 y 35563 personas-año respectivamente. En general, los consumidores de alcohol de cualquier nivel padecieron menos eventos de insuficiencia cardiaca que los abstemios, siendo el subgrupo de bebedores de 7 a 14 bebidas a la semana (70-140g) el que mejor pronóstico tuvo (tabla 5). Esta relación se mantuvo después de ajustar los resultados por diferentes posibles factores de confusión como edad, diabetes, tabaquismo, IMC o valvulopatías, aunque de una manera más significativa en varones. Entre todos estos análisis destacó que la hipertensión y el tratamiento concomitante con antiagregantes, betabloqueantes o IECA tampoco modificó esta relación. El único ajuste estadístico que atenuó esta relación fue la estratificación por niveles de HDL. En relación con esto, y para tratar de dilucidar si este efecto era debido a una disminución en la incidencia de cardiopatía isquémica, se hizo un análisis de las descompensaciones ocurridas sin estar precedidas de un infarto de miocardio. Durante el seguimiento se produjeron 156 episodios de insuficiencia cardiaca sin estar precedidos de un infarto, y se encontró que la incidencia más baja de eventos de este tipo se dió en los consumidores de 1 a 7 bebidas a la semana. Abstemios y antiguos consumidores tuvieron más eventos de descompensación cardiaca. Los varones con un consumo de más 15 bebidas a la semana y las mujeres con ingesta de más de 8 semanales no tuvieron más riesgo que los abstemios. Por la modesta potencia estadística, el resto de análisis secundarios no alcanzaron significación(206).

Tabla 5: Probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca en función del grado de consumo de alcohol (206)

Participants	All-Cause Congestive Heart Failure			Congestive Heart Failure without Preceding Myocardial Infarction		
	Cases	Follow-up	Age-Adjusted Incidence (95% CI)	Cases	Follow-up	Age-Adjusted Incidence (95% CI)
	<i>n</i>	<i>person-years</i>	<i>cases/1000 person-years</i>	<i>n</i>	<i>person-years</i>	<i>cases/1000 person-years</i>
Men						
Nondrinkers	24	2921	6.3 (3.7-8.8)	17	2869	4.7 (2.4-6.9)
Former drinkers	16	3254	4.5 (2.3-6.7)	10	3222	2.9 (1.1-4.7)
1-7 drinks/wk	27	9431	3.0 (1.9-4.1)	18	9341	2.0 (1.0-3.0)
8-14 drinks/wk	13	4450	2.9 (1.3-4.6)	11	4428	2.5 (1.0-4.0)
≥15 drinks/wk	19	5979	3.6 (1.9-5.2)	15	5942	2.9 (1.4-4.4)
Women						
Nondrinkers	44	7733	4.1 (2.8-5.4)	30	7711	2.9 (1.8-4.0)
Former drinkers	29	6181	4.1 (2.6-5.6)	16	6151	2.3 (1.1-3.4)
1-2 drinks/wk	21	8753	2.7 (1.5-3.9)	20	8723	2.6 (1.4-3.7)
3-7 drinks/wk	11	6829	1.9 (0.8-3.1)	8	6815	1.4 (0.4-2.4)
≥8 drinks/wk	15	6067	3.4 (1.6-5.2)	11	6056	2.3 (0.8-3.7)

Leyenda: Nondrinkers: abstemios. Former: antiguos bebedores. Drinks/week: número de unidades de bebida alcohólica a la semana. Izquierda: Evento= cualquier causa de insuficiencia cardiaca. Derecha: Evento: Eventos de insuficiencia cardiaca sin estar precedidos de eventos isquémicos.

En 2007, Djousse publicó en *Circulation* el seguimiento de una población de 21 601 sanitarios reclutados en el Physician's Health Study (207). Durante 18.4 años se produjeron 904 casos de insuficiencia cardiaca. Dividió a la cohorte en 4 grupos en función del número de unidades de bebida ingeridas a la semana: 1, entre 1 y 4, entre 5 y 7 y más de 7. La incidencia de eventos en función del consumo alcohólico fue de 25.0, 20.0, 24.3, y 20.6 casos por 10 000 personas y año respectivamente (tabla 6). Tras el análisis multivariado se comprobó que la menor incidencia de eventos se produjo en el grupo que consumía más de 7 bebidas a la semana (OR 0.62 (IC 95% 0.40- 0.95)). Cuando se excluyeron a los individuos con un seguimiento menor a 2 años, o lo que es lo mismo los "posibles enfermos preclínicos o los que en peor situación estaban", esta correlación se hizo más fuerte. Tampoco hubo modificaciones tras ser ajustados por actividad física o índice de masa corporal. Del total de casos de insuficiencia cardiaca, 143 (15.8%) estuvieron precedidos de un infarto y 346 (38%) de enfermedad coronaria. Con los individuos libres de eventos coronarios se volvió a hacer el análisis y se encontró otra vez que el grupo con

un consumo de más de 7 unidades a la semana fue el que tuvo el menor riesgo relativo, pero en este caso sin significación estadística(207).

Tabla 6: Probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca no relacionada con cardiopatía isquémica en función del grado de consumo de alcohol, en unidades de bebida por semana (207)

Alcohol, Drinks per Week	HF Without Antecedent Myocardial Infarction		HF Without Antecedent CAD	
	Cases	Hazard Ratio (95% CI)	Cases	Hazard Ratio (95% CI)
<1	205	1.0	148	1.0
1-4	246	0.93 (0.77-1.12)	173	0.93 (0.74-1.16)
5-7	290	0.91 (0.76-1.09)	219	0.97 (0.79-1.21)
>7	20	0.66 (0.10-1.04)	18	0.84 (0.51-1.37)
<i>P</i> for linear trend	...	0.13	...	0.73

Adjusted for age (continuous within stratified Cox regression using age strata of <50, 50-59, 60-69, and \geq 70), body mass index (<25, 25-29, \geq 30 kg/m²), smoking (never, past, and current smokers), and history of valvular heart disease.

Leyenda: Izquierda: Eventos de insuficiencia cardiaca sin antecedente de infarto agudo de miocardio (HF without antecedent myocardial infarction). Derecha: Eventos de insuficiencia cardiaca sin antecedente de cardiopatía isquémica (HF without antecedent CAD).

Otro trabajo de relevancia para estudiar los efectos del consumo moderado de alcohol independientemente de los ejercidos sobre la cardiopatía isquémica fue el publicado también por Djoussé en el American Journal of Cardiology en 2008 (208). En este caso la cohorte fue de 5153 individuos, todos ellos hipertensos, que formaban parte de la población del Physicians' Health Study, diseñado para analizar los efectos de la aspirina. Los datos de las cifras tensionales y de la cuantía del consumo de alcohol se obtuvieron de cuestionarios personales. Durante un seguimiento de 18 años, se produjeron 478 casos de ICC. Los eventos se relacionaron de forma lineal e inversamente proporcional a la dosis de alcohol consumido y tuvieron significación estadística (p 0.01). Tras un análisis multivariado esta correlación se mantuvo, y en todos los casos los bebedores de más de 8 bebidas a la semana tuvieron el menor riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca (RR 0,46 (0,24-0,87)) en comparación con bebedores de consumo menos intensos y con abstemios. Esto no se modificó en el análisis multivariado cuando se retiraron aquellos eventos ocurridos en pacientes que sufrieron eventos coronarios durante el seguimiento (tabla 7) (208).

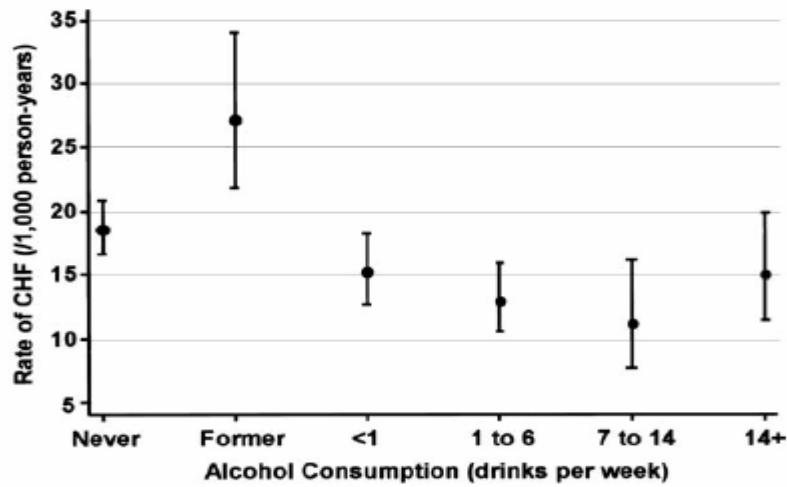
Tabla 7: Probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca en función del consumo de alcohol en unidades de bebida semanales (208)

Alcohol intake (drinks/week)	Cases	Hazard Ratio (95% CI) for heart failure		
		Model 1 [*]	Model 2 [†]	Model 3 [‡]
< 1	135	1.0	1.0	1.0
1-4	156	0.91 (0.73-1.15)	0.89 (0.71-1.13)	0.89 (0.70-1.12)
5-7	177	0.78 (0.62-0.98)	0.75 (0.59-0.94)	0.72 (0.57-0.91)
8+	10	0.46 (0.24-0.87)	0.40 (0.21-0.76)	0.38 (0.20-0.72)
P for linear trend		<0.01	<0.001	<0.001

Leyenda: Ajuste multivariado en la población de Djousse. Modelo 1 ajustado por edad, Modelo 2 ajustado por índice de masa corporal y hábito tabáquico. Modelo 3 por tipo de dieta, actividad física semanal e historia de fibrilación auricular.

En el año 2006 se publicó en JACC el trabajo de Bryson que consiguió una mayor potencia estadística que los estudios previamente presentados(61). Analizó, igualmente, la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de insuficiencia cardiaca, haciendo también hincapié en la existencia de posibles factores de confusión, principalmente cardiopatía isquémica. Se utilizaron los datos de la población reclutada en el Cardiovascular Health Study compuesto por dos poblaciones, una de 5201 individuos de Carolina del Norte, Maryland, California y Pittsburg y otra reclutada posteriormente de 687 individuos de origen africano. Finalmente la población estuvo compuesta de 5595 individuos aparentemente sanos, y se analizó la incidencia del primer episodio de insuficiencia cardiaca en función del grado de consumo de alcohol. Se produjeron 1056 episodios de insuficiencia cardiaca durante 49389 personas-años. Sin ajustar los resultados por otras variables, se comprobó nuevamente la existencia de una relación en U, donde los consumidores moderados de 7-14 bebidas a la semana fueron significativamente los que menos eventos padecieron (ilustración 51). Para tratar de discernir si este efecto fue debido a una reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica se realizó un análisis excluyendo a los individuos con historia de IAM previo (51,65) y se ajustaron los resultados en función del evento de IAM no letal durante el seguimiento, que se produjo en 331 individuos (tabla 8). En esta subpoblación se produjeron 881 episodios de primer episodio de insuficiencia cardiaca y el beneficio del consumo moderado de alcohol no se modificó (tabla 8). Tampoco se vio más que levemente alterado cuando se realizaron ajustes en función de los niveles de HDL, LDL y otros datos analíticos o ecocardiográficos(61).

Ilustración 51: Probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca (cuantificado en tasa por 1000-personas-año) en función del consumo de alcohol (61)



Leyenda: Never= abstemios. Former=antiguos bebedores. En número: número de bebidas a la semana.

Tabla 8: Probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca en función del consumo de alcohol (61)

Alcohol Intake	All Subjects, Not Adjusted for MI n = 5,595					Subjects Without a Prior MI n = 5,146					Subjects Without CV Disease at Baseline n = 4,368*				
	Person-Yrs	Incident CHF	HR†	95% CI	p Value	Person-Yrs	Incident CHF	HR‡	95% CI	p Value	Person-Yrs	Incident CHF	HR‡	95% CI	p Value
None	19,974	457	1	referent	—	18,809	392	1	referent	—	16,247	302	1	referent	—
Former	3,618	136	1.51	1.23-1.85	<0.001	3,332	110	1.58	1.26-1.98	<0.001	2,866	78	1.47	1.13-1.92	0.001
<1	9,760	187	0.90	0.75-1.08	0.27	9,059	153	0.88	0.72-1.08	0.21	7,898	120	0.88	0.70-1.10	0.26
1-6	8,915	156	0.82	0.67-1.00	0.05	8,319	127	0.84	0.67-1.04	0.11	7,246	94	0.82	0.64-1.06	0.13
7-13	3,109	43	0.65	0.47-0.91	0.01	2,931	36	0.69	0.49-0.99	0.04	2,589	29	0.72	0.48-1.08	0.13
14+	4,011	77	0.87	0.67-1.14	0.32	3,782	66	0.94	0.71-1.26	0.70	3,391	51	0.97	0.70-1.33	0.84

Leyenda: (Abscisas: None=abstemios, Former= antiguos bebedores, unidades en número de unidades de bebidas semanales. Columnas: person-yr= número de individuos por año, incident CHF= episodios de insuficiencia cardiaca, HR=hazard ratio, 95%IC =intervalo de confianza al 95%, p value=valor de p). Para tres poblaciones-columnas principales: Izquierda: Eventos de insuficiencia cardiaca en la población global (not adjusted for MI (Infarto de miocardio). Centro: Eventos de insuficiencia cardiaca en la población de individuos con ausencia de historia de infarto de miocardio. Derecha: Eventos de insuficiencia cardiaca en la población sin historia de enfermedad cardiovascular (CV disease) al inicio del seguimiento (baseline).

4.1.2. Efectos favorables del consumo moderado de alcohol. Estudios con disfunción ventricular preexistente.

En el trabajo de Cooper y colaboradores, publicado en JACC en el año 2000, se estudió el efecto de los diferentes grados de consumo alcohólico en una población de pacientes con disfunción ventricular (209). Para ello, se realizó un subanálisis de la cohorte del estudio SOLVD, diseñado para conocer el efecto de los IECA, en 16609 pacientes con disfunción ventricular. Se excluyeron aquellos pacientes con descompensaciones severas recientes o con diagnóstico de Miocardiopatía dilatada alcohólica. Se dividió a la población en abstemios, consumidores leve-moderados (1-14 bebidas a la semana) y consumidores moderados (>14 bebidas a la semana). El grupo con consumo leve-moderado fue el que presentó menor mortalidad con un RR de 0.75 (IC 95%: 0.68-0.84; $p=0.001$). Este efecto se debió principalmente a una disminución de eventos en el grupo con enfermedad coronaria. En ellos el consumo de 1-14 unidades de alcohol supuso una disminución del 45% de los infartos de miocardio fatales. Sin embargo, en el grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, aunque no se asoció a una disminución de la mortalidad ni a un incremento de esta por progresión de insuficiencia cardiaca, existió una tendencia a un mayor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. La mayor crítica que se hizo a este estudio es que no se hizo un análisis de los múltiples factores de confusión que podrían estar implicados(209).

En el trabajo de Nicolas et al. publicado en Annals of internal medicine en 2002, se reclutaron a 55 pacientes con miocardiopatía alcohólica, definida por un consumo de más de 100g/día de etanol durante al menos 10 años, ingresados por insuficiencia cardiaca(52). Se analizó prospectivamente su evolución en función del grado de abstinencia y de la cuantía del hábito alcohólico tras iniciar el seguimiento médico. La cohorte, se dividió en 4 subgrupos según la actitud que siguieron tras iniciar el seguimiento. 17 dejaron de beber completamente, 15 redujeron el consumo a 20-60gramos al día, 7 mantuvieron un consumo límite de 61 a 80 gramos y 16 siguieron bebiendo más de 80 gramos al día. Al

final del primer año tanto el grupo de abstinentes como el que redujo el consumo a 20-60 gramos al día mejoraron de forma similar su fracción de eyección. Los abstinentes en 0,131% (intervalo de confianza 0,069-0,193) y los consumidores moderados 0,125 (0,082- 1,). Aquellos con un consumo superior a 80 gramos al día la vieron deprimida en una media de 0,038 (-0.001 a 0.070). Los que tuvieron un consumo intermedio 61-80gr/día presentaron datos dispersos. La clase funcional mejoró de forma similar en el grupo de consumo moderado que en aquellos con abstinencia. Es de destacar que también mejoró en aquellos que mantuvieron un consumo excesivo de más de 80 gramos al día, pero que lo redujeron en más de un 50%. En el primer año no hubo mortalidad en la cohorte entera. En el seguimiento fallecieron 10 pacientes, todos ellos pertenecientes al grupo que mantuvo un consumo severo, 7 de insuficiencia cardíaca y 3 de origen extracardiaco(52).

Finalmente, queriendo hacer énfasis en el objetivo de lograr una mejoría de la calidad de vida, la revista *Journal of Cardiac Failure* publicó en 2005 un trabajo multicéntrico liderado por Salisbury en el que se comparó, además de los eventos mortalidad y hospitalización, la calidad de vida de bebedores leve-moderados frente a la de los abstemios en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca(210). Se consiguió reclutar a 420 individuos cuyos criterios de inclusión era haber padecido al menos un episodio de insuficiencia cardíaca en los 3 años previos a entrar en el estudio o presentar una fracción de eyección documentada <40%, independientemente de la etiología. Se consideró abstinencia al que no bebía alcohol y bebedor leve-moderado a aquel que consumía de 1 a 60 unidades de alcohol al mes (2 bebidas o 20 gramos al día). Se excluyó a los bebedores excesivos, considerados como tal si ingerían más de 60 bebidas al mes. La calidad de vida fue valorada a través de los cuestionarios, previamente validados, KCCQ y Short Form-12 (SF-12). El KCCQ habitualmente valora 23 ítems de calidad de vida que incluye un examen de la intensidad de los síntomas, de independencia, de la interacción social y capacidades físicas. El SF-12 valora las capacidades físicas y mentales. Se dividió a la población en dos grupos: uno con 117 bebedores leve-moderados y el otro compuesto por 174 abstemios. No hubo diferencias significativas en las características basales demográficas de ambos grupos siendo la causa más

frecuente de insuficiencia cardíaca la cardiopatía isquémica. Durante un seguimiento de un año, 41 pacientes fallecieron y 84 abandonaron el estudio tras la valoración inicial. Los abstemios tuvieron una mayor incidencia de hospitalizaciones (18.0% vs 15.4%; $p= 0.51$) y una menor mortalidad, pero ninguna de las dos resultaron significativas (10.5% vs 11.6%; $p= 0.72$). Tampoco existieron diferencias significativas en las puntuaciones finales del KCCQ y SF-12 entre ambas poblaciones, siendo ligeramente superior la de la cohorte de bebedores (210)

4.2. Mecanismos cardioprotectores de las bebidas alcohólicas. Efectos sobre el perfil lipídico, glucémico, inflamación, homeostasis sanguínea e hipertensión arterial.

La asociación de la ingesta excesiva de alcohol con el aumento de la mortalidad por cualquier causa es un hecho constatado a través de diversos estudios y así lo recoge la OMS (66). La mortalidad por accidentes de tráfico, muertes violentas y tumores aumenta progresivamente y de forma proporcional a la cuantía de la ingesta(59, 66). Sin embargo, este vínculo no es tan fácil de defender a nivel del sistema cardiovascular. Aunque su consumo en exceso se ha relacionado con el desarrollo de Miocardiopatía dilatada e hipertensión arterial, existe suficiente evidencia para afirmar que el alcohol posee también efectos cardioprotectores(61, 197). Los individuos que practican una ingesta leve o moderada de alcohol poseen una supervivencia libre de eventos cardiovasculares mejor que la de los abstemios(60). Esta reducción de eventos de la primera causa de morbimortalidad de nuestro medio resulta tan importante que tiene repercusión incluso sobre la supervivencia global (59).

Los principales beneficios del alcohol sobre el corazón se han descrito a nivel de la reducción de eventos coronarios (73, 111). Sin embargo, en los estudios en los que se analizó la incidencia de insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular, independientemente de los eventos de origen coronario, aquellos individuos con un consumo leve a moderado también tuvieron una menor tasa de complicaciones o eventos (61, 207, 208).

Lamentablemente, a este nivel los mecanismos que subyacen no son tan bien conocidos.

En las siguientes líneas se describen los mecanismos que parecen estar detrás de los beneficios encontrados en el consumo controlado de alcohol, tanto a nivel coronario, miocárdico como del sistema cardiovascular en su conjunto

Efectos sobre el perfil lipídico

El efecto beneficioso del alcohol más conocido y avalado por la evidencia científica es el incremento de los niveles plasmáticos de HDL- colesterol. En un metanálisis de 44 estudios, Brien comprobó que el consumo de alcohol elevaba sistemáticamente y de forma dosis-dependiente los niveles de HDL, Apo II y adiponectina(211). Para De Olivera, estos aumentos son proporcionales a la cuantía del consumo, y podrían llegar a ser de hasta un 18% en el caso del HDL (212).

Congruente con esto, Thorton encontró que 39 gramos de alcohol al día provocaban un incremento del 17% de los niveles de HDL (213) y Rimm, en su metanálisis, defendió que 30 gramos al día de alcohol aumentaban los niveles hasta 4mg/dl (214). Traducido a beneficio clínico neto, estos aumentos del HDL se corresponderían con reducciones del riesgo cardiovascular del 17% para Stampfer (215) y cercana al 40%-50% para Criqui y Suh (216, 217).

Por otro lado, en el estudio realizado sobre la población de Framingham en el que se encontró que el consumo moderado de alcohol disminuía la incidencia de insuficiencia cardiaca, el único factor de riesgo cardiovascular que matizó los resultados fue precisamente una concentración plasmática elevada de HDL (206). Los niveles de HDL atenuaron la relación inversa entre el consumo de alcohol y los eventos de insuficiencia cardiaca. Esto, además, fue coherente con observaciones posteriores en las que se comprobó que cerca del 50% del beneficio clínico que ostenta el consumidor moderado de alcohol, estuvo en relación con un aumento de los niveles de HDL (40).

Los mecanismos propuestos para explicar la elevación de los niveles de HDL son múltiples. Destacan los aumentos de la síntesis de la Apoproteína A-1 que forma parte habitualmente del complejo HDL(218, 219), y de la transferencia de colesterol desde los macrófagos hacia las HDL (220)

En cuanto al resto de las formas de colesterol, sabemos que los niveles de colesterol no-HDL en sangre son un importante predictor de eventos cardiovasculares, y que su concentración en sangre es inversamente proporcional al consumo de alcohol, incluso desde dosis bajas, y especialmente en mujeres (221). El trabajo más clásico al respecto, que fue también completado en la población de Framingham, mostró que los bebedores de más de 480 gramos de alcohol a la semana tenían unos niveles más bajos de colesterol que los bebedores de 120-144 gramos, y estos a su vez más bajos que los abstemios (222). En el Cardiovascular Health Study, el consumo de alcohol se asoció también con unos niveles totales de LDL más bajos, especialmente de las formas más pequeñas de LDL, que fueron cuantificadas por espectrometría (223).

En cuanto a los efectos sobre la concentración de triglicéridos o VLDL el tema ha suscitado mayor controversia. La ingesta aguda parece producir un aumento de los niveles de triglicéridos principalmente en el periodo postprandial. Esto resultaría más marcado en los individuos con dietas ricas en grasas saturadas y con niveles basales cercanos a la normalidad, y el mecanismo implicado podría ser la inhibición de la lipoprotein lipasa(224, 225).

Sin embargo, el consumo crónico moderado de alcohol no reproduce de forma homogénea estos efectos (226). En concreto, mientras que el metanálisis de Rimm mostró que la ingesta de 30 gramos al día de alcohol podía suponer un aumento del 5-6% de los triglicéridos, en un estudio con mujeres postmenopaúsicas, se encontró que el consumo moderado de alcohol durante 8 semanas los reducía y aumentaba la sensibilización a la insulina(214, 227).

Detrás de toda esta variabilidad de respuestas que siguen al consumo de alcohol, se ha defendido que podría estar implicado el gran número de polimorfismos en los genes que codifican las enzimas implicadas en su metabolismo. En los estudios en los que esto fue tenido en cuenta, la dotación genética que favoreció una metabolización más lenta del alcohol provocó unos niveles de HDL más elevados y una menor incidencia de infartos(40). Por el contrario, aquellos que metabolizaban el alcohol más rápidamente no se beneficiaban tanto de los efectos positivos de esta sustancia. Es el caso, por

ejemplo, de los polimorfismos de la alcohol deshidrogenasa 1C (ADH1C y 3) que se han relacionado con unos niveles mayores de HDL (40, 228) e inferiores de LDL (229, 230), respectivamente. Por lo tanto un aumento de esta dotación genética en una población dada podría sobredimensionar el efecto protector del alcohol.

Efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado

El consumo leve a moderado de alcohol también ha mostrado ser protector del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico en diversos estudios y poblaciones(231, 232). En el caso concreto de la diabetes tipo 2 se encontraron reducciones en su incidencia en la población anciana en el Cardiovascular Health Study (233), en la de adultos sanos del Framingham Offspring Study (234) y en una cohorte de sanitarios en el Physicians' Health Study (235, 236). Esto se encuentra revisado y englobado también en un metanálisis de 20 trabajos, que muestra una relación en J o U entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diabetes, de forma superponible o similar a las previamente descritas para la mortalidad global y coronaria(237). El mecanismo involucrado sería un aumento de la sensibilidad a la insulina mediado por unos niveles más elevados de adiponectina(238). Finalmente, y a este respecto, el consumo leve a moderado de alcohol también se relacionó con una disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes ya establecida (235, 236, 239, 240)

Efectos antiinflamatorios

Debido a la asociación existente entre la enfermedad coronaria y diversos marcadores de inflamación, algunos estudios observacionales han analizado también su relación con la ingesta alcohólica. Los resultados de los mismos han mostrado que el consumo leve o moderado de alcohol se asocia a una disminución de marcadores de inflamación, tales como la proteína C reactiva, IL-6, ICAM-1 y VCAM-1, que se encuentran elevados en situaciones como la ruptura de una placa de ateroma (238, 241-245)

En el estudio de Pai, del grupo de Rimm, los individuos que bebían de 10 a 20 gramos de alcohol al día tenían unos niveles de proteína C reactiva e IL-6 un 26% y un 36% respectivamente menores que una cohorte de control que

cumplían abstencia (246). Estos datos entran en consonancia con el estudio MONICA en el que también se puso de manifiesto la disminución de los marcadores de inflamación en los bebedores moderados, comparado con los abstemios y los bebedores excesivos(247).

Efectos sobre el sistema hemostático. Coagulación y función plaquetaria.

Numerosos datos avalan la existencia de una actividad antiagregante en el alcohol, que ha sido evidente tanto en experimentos in vitro (248) como in vivo (249-252). Entre los mecanismos de acción descritos que podrían mediar este efecto destacan la inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ (253) y la reducción de la actividad fosfolipasa A₂ (254). Esto , aunque parece ser más marcado en los consumidores de vino (251), ha sido documentado también en los consumidores de licor y de cerveza (251). Finalmente, algunos modelos animales han evidenciado la existencia de un efecto rebote, con hiperagregabilidad plaquetaria(255) y mayor incidencia de eventos cardiovasculares, en aquellos individuos que dejaban de beber o que realizan periodos de abstinencia (256). Esto último, en el caso del vino tinto no resultó tan evidente(250).

Los estudios que valoran la repercusión del consumo de alcohol en la actividad fibrinolítica muestran resultados contradictorios, con efectos menos evidentes que los encontrados en los casos anteriores. Existen por un lado estudios que defienden una ausencia de acciones a este nivel(257), como trabajos que muestran un aumento de la acción fibrinolítica del factor tisular del plasminógeno (t-PA)(258) y de la actividad plasmática PAI-1(259) . La cuantificación del efecto desprendida del metanálisis de Rimm estima que 30 gramos de alcohol al día provocarían un ascenso de diversos factores hemostáticos, con niveles un 20% mayores de t-PA, cuyas consecuencias sobre enfermedad coronaria o mortalidad sin embargo no están aclaradas(214).

La mayoría de trabajos que han estudiado la relación del consumo de alcohol con el sistema de la coagulación defienden una disminución de la actividad del

mismo(260-263). En el Framingham Offspring Study, el consumo leve a moderado de alcohol se asoció con unos niveles disminuidos de diversos factores implicados en la coagulación, como el factor VII, el factor von Willebrand y el fibrinógeno. Sin embargo, consumos superiores se relacionaron con un deterioro del sistema fibrinolítico, produciendo probablemente un contrabalance de los efectos ejercidos sobre el sistema de la coagulación (264).El metanálisis de 42 estudios de Rimm encontró que el consumo de 30gramos al día de alcohol disminuía los niveles de fibrinógeno en torno a 7,5mg/dl(214), lo que podría suponer una disminución del riesgo de eventos coronarios en torno a un 12,5%(263)

Efectos sobre la presión arterial

La evidencia disponible en relación a la asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de hipertension es controvertida y no está claramente definida. En un metanálisis de 12 cohortes se encontró que el riesgo de desarrollar hipertensión era lineal y proporcional a la cantidad de alcohol ingerido, y mayor en los individuos de origen asiático que en otras poblaciones. En mujeres, por el contrario, se describió un efecto protector de la cantidad de 5 gramos al día (265).

En el Physicians' Health Study el consumo leve-moderado de alcohol produjo un aumento de la incidencia de hipertensión en varones, mientras que en mujeres supuso una disminución de la misma en el Women's Health Study. En relación con esto, el umbral por encima del cual el consumo de alcohol aumentó sus efectos prohipertensivos se estimó en 4 unidades de bebida por día en mujeres y 1 al día en hombres (266). Dosis dosis mayores a 200g/semana, en el estudio ARIC, se postularon como un factor independiente de desarrollo de hipertensión a 6 años (267).

Los mecanismos que pueden estar detrás de este efecto favorecedor de la hipertensión no están aclarados, y se describen someramente en otro apartado de esta tesis. Al igual que en el caso de los efectos ejercidos sobre el perfil lipídico, determinados polimorfismos han demostrado ser moduladores de la respuesta tensional. Un genotipo en concreto de la alcohol deshidrogenasa , ADH2 (1)/2(1), se ha asociado a unos niveles más bajos de tensión sistólica (268) y distintos genotipos de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT),

que modifica la respuesta tensional a catecolaminas, se han correlacionado también con mayor respuesta tensional al consumo de alcohol (269).

Ilustración 52: Resumen de mecanismos protectores del alcohol (270)

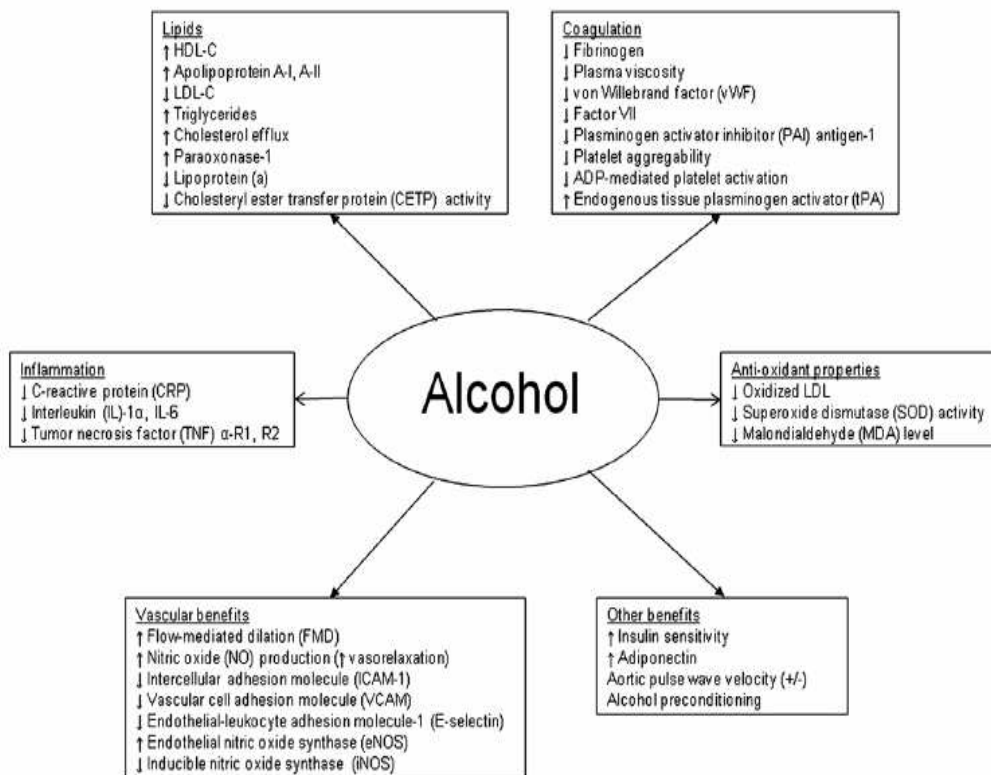


Fig. 3. Beneficial mechanisms of light to moderate alcohol consumption.

Sin embargo, independientemente de todos estos efectos beneficiosos, se ha defendido la existencia de factores de confusión de índole cultural o social que podrían contribuir a sobrevalorar el efecto beneficioso directo del alcohol(271, 272) . Tanto en poblaciones americanas como europeas se han encontrado patrones de vida más saludables, como la dieta mediterránea, en individuos con un consumo moderado de alcohol que en aquellos abstemios o bebedores excesivos. En Francia, por ejemplo, el consumo de vino también se

correlacionó con un nivel social más elevado y con un menor hábito tabáquico que otros consumos(273). Ambos factores podrían estar implicados en una sobrevaloración de determinados efectos del alcohol, que podrían estar en parte justificados por estas otras condiciones.

4.3. Efectos agudos del consumo de alcohol sobre la función cardiovascular.

Los efectos inmediatos que provoca la ingesta alcohol sobre el sistema cardiovascular han sido motivo de estudio durante décadas. Inicialmente los trabajos tenían un carácter exclusiva y fundamentalmente hemodinámico. Posteriormente, con la aparición de la ecocardiografía, se evaluó la función cardiaca a través de la fracción de eyección y los patrones de llenado diastólicos.

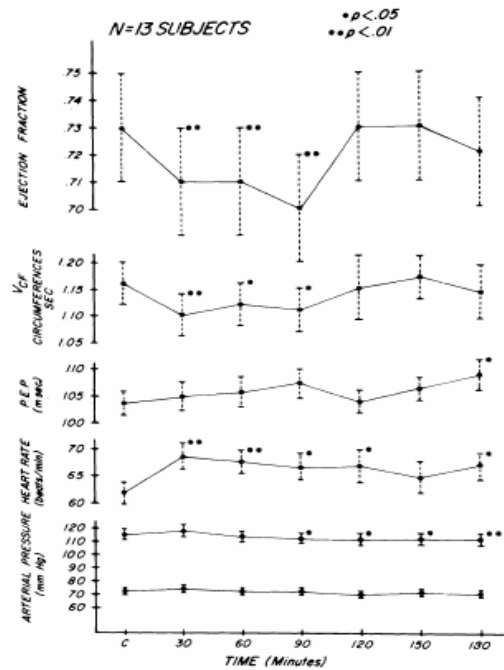
Aunque sólo abordan los efectos inmediatos de la ingesta enólica, la motivación de estos estudios ha sido claramente la de entender los mecanismos que subyacen a un hecho que se encuentra relacionado epidemiológicamente: la asociación de la insuficiencia cardiaca con el consumo excesivo de alcohol crónico.

A modo práctico conviene diferenciar los estudios realizados en individuos sanos, de aquellos completados en alcohólicos y de los completados en pacientes en los que el músculo cardiaco padecía una merma previa de sus propiedades sistólicas o diastólicas. Se propone hacer de esta manera pues un miocardio deteriorado, a diferencia de uno sano, puede no beneficiarse de la misma manera de los cambios generados en las condiciones de carga, y postcarga, y responder de manera diferente a un depresor muscular si su reserva contráctil está comprometida.

4.3.1 Efectos del consumo agudo de alcohol sobre la fracción de eyección. Ecocardiografía

En el año 1975, con la ecocardiografía en modo M incorporada a la práctica clínica diaria, Delgado completó un estudio en el que cuantificó las variaciones producidas en la fracción de eyección de individuos sanos y no alcohólicos, tras ingerir dos cantidades distintas de alcohol(124). Un primer grupo de 7 individuos recibió 0,7 gramos de alcohol por kilogramo de peso en 30 minutos. El segundo grupo, de 6 individuos, bebió 1,15 gramos por kilogramo en 60 minutos. Ambos consumos fueron en forma de whisky escocés diluido en 400cc de zumo de naranja. En el grupo 1 la fracción de eyección cayó un 4%, recuperándose a los 90 minutos hasta los valores previos al experimento. En el grupo 2, con una ingesta alcohólica superior, la fracción de eyección disminuyó pero sin alcanzar significación estadística. Los autores, aún no encontrando proporcionalidad entre cuantía y efecto, decidieron combinar ambas cohortes en un solo grupo para conseguir una potencia estadística mayor. En la población resultante de 13 pacientes, la fracción de eyección sí disminuyó de manera significativa un 4% a los 30, 60 y 90 minutos, como muestra la ilustración 53.

Ilustración 53: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo agudo de alcohol (124)



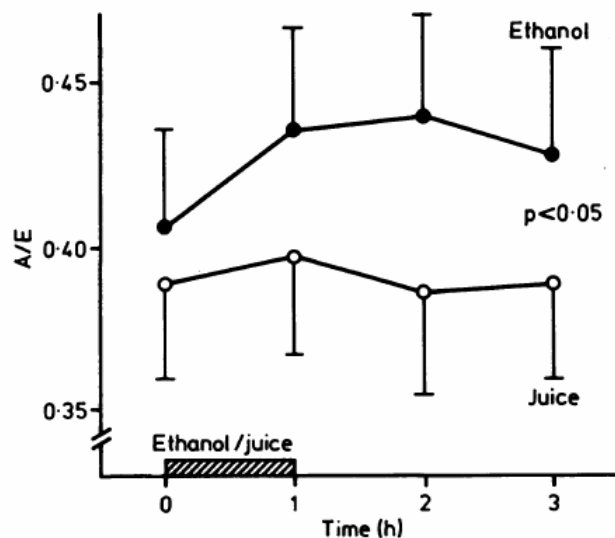
Leyenda: Variaciones, de arriba abajo, en la Fracción de eyección (ejection fraction), Velocidad de acortamiento circunferencial (Vcf), Tiempo o periodo de eyección presistólico (PEP), frecuencia cardíaca (Heart rate) y presión arterial (arterial pressure). Tiempo (time) postingesta en minutos.

Varios años después, en 1990, Kupari analizó los efectos de la ingesta aguda de alcohol sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo(23). Para ello aportó a una población de individuos sanos y jóvenes la cantidad de 1 gramo de alcohol por kilogramo de peso diluido en zumo hasta completar una bebida de 15°. Posteriormente esa misma población, recibió un volumen equivalente, únicamente de zumo de frutas. Después de ambas intervenciones se midió durante 3 horas el balance hídrico, el diámetro diastólico del ventrículo y la aurícula izquierda, además de evaluar la función diastólica a través de la medición de las ondas de llenado precoz y tardío del ventrículo izquierdo. Como resultado encontró que se produjo un balance negativo mayor tras el consumo alcohólico que tras el consumo de zumo, por un mayor efecto diurético del etanol. Sin embargo, esta reducción de la precarga, no provocó diferencias significativas en los diámetros diastólicos del ventrículo izquierdo después de ambas ingestas. En el análisis de la función diastólica el único parámetro que se alteró de forma estadísticamente significativa fue la relación A/E, que aumentó de 0,41 a 0,44. Este hecho aunque podría reflejar un deterioro de la función diastólica, también se puede explicar por una

disminución de la precarga, que en este caso también se había producido. Al no variar los tiempos de relajación ni el tiempo de desaceleración de la onda E, los autores se decantaron por la disminución de la precarga, pues tras el ajuste por esta variable, no se observaron diferencias entre los dos consumos (ilustración 54). El balance hídrico y las variaciones en el cociente A/E resultaron ser proporcionales(23).

Ilustración 54: Efectos sobre el patrón de llenado del consumo agudo de alcohol (23)

Ratio of atrial to early peak velocity (A/E) in nine healthy men before and after ingestion of 1 g/kg of ethanol or the same volume of juice.

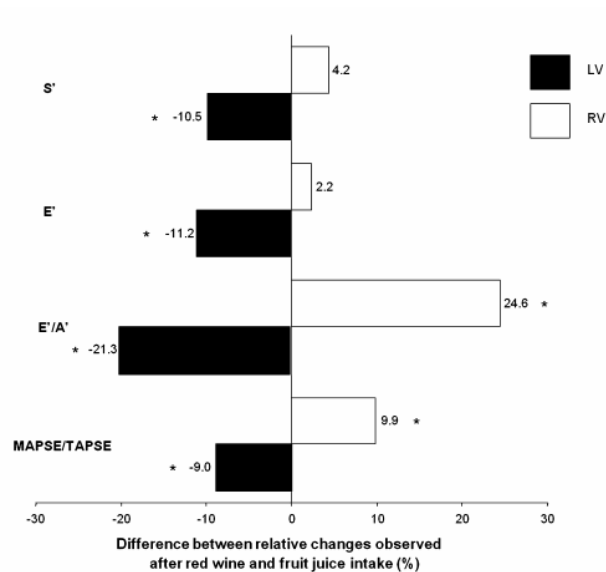


Leyenda: Variaciones del cociente de llenado activo transmitral (A) / llenado pasivo (E) en función del tiempo en horas tras una ingesta de etanol (ethanol) de 1 gramo/kilogramo de peso y de zumo (juice).

Más recientemente, Cameli ha querido reevaluar los efectos del alcohol aprovechando la aparición de las nuevas técnicas ecocardiográficas de cuantificación de la función ventricular(274). En este trabajo también se analizó por primera vez los efectos del etanol sobre el ventrículo derecho. Sometió a 64 individuos sanos a una ingesta moderada alcohólica de 0,5g de alcohol por Kg de peso de vino tinto y, en un segundo tiempo, a un mismo volumen de zumo de frutas. Posteriormente se compararon los efectos de ambas ingestas utilizando métodos tradicionales, como la fracción de eyección, y otros más modernos, como el análisis de las velocidades de desplazamiento de los

ventrículos por doppler tisular y la velocidad de desplazamiento del anillo tricuspideo o TAPSE. Tras estudiar la contractilidad por la clásica fracción de eyección no se encontraron diferencias significativas entre los efectos de ambos consumos. Sin embargo, utilizando el análisis de las velocidades de desplazamiento con doppler tisular (TDI) en el ventrículo izquierdo y del TAPSE en el ventrículo derecho, aparentemente más sensibles e independientes de las condiciones de carga, se encontraron modificaciones funcionales. Los resultados fueron discordantes entre ambos ventrículos (ilustración 55). En el izquierdo se apreció una disminución de la onda S' del VI del 9,7% y de la onda E' del 11,2%, sugestivos de una disminución de la capacidad contráctil. En cambio, en el ventrículo derecho se produjo un aumento del TAPSE del 9%, indicativo de todo lo contrario(274).

Ilustración 55: Efectos sobre las medidas del doppler tisular del consumo agudo de alcohol (274)



Leyenda: .Negro: medidas de ventrículo izquierdo. Blanco: medidas en ventrículo derecho. Onda S' sistólica, Onda E' diastólica precoz, cociente (E'/A') y desplazamiento anular mitral (MAPSE) y tricúspide (TAPSE)

Sin embargo, estos resultados y conclusiones han sido motivo de controversia y de puntualizaciones por varios motivos. Por un lado por la ausencia de proporcionalidad o correlación entre la cuantía de la ingesta y la magnitud del efecto depresor. Por otra parte, es preciso diferenciar los efectos que produce el alcohol directamente sobre la contracción miocárdica, del efecto neto a nivel sobre todo el sistema cardiovascular(275). El alcohol, al modificar las resistencias periféricas y las condiciones de precarga y postcarga, no sólo puede modificar los parámetros que evalúan la eficiencia de la función de bomba del ventrículo izquierdo, sino la de todo el sistema cardiovascular. Las variaciones de las condiciones de carga además pueden provocar la extracción de conclusiones incorrectas sobre los efectos del alcohol sobre la capacidad contráctil del miocardio.

4.3.2. Estudio de los efectos hemodinámicos agudos tras el consumo de alcohol.

Los efectos hemodinámicos de la ingesta de alcohol han sido objeto de numerosos estudios desde hace décadas. La mayoría de trabajos tuvieron básicamente un diseño que consistió en aportar a un grupo de individuos o

animales, cantidades más o menos importantes de alcohol, por vía oral o intravenosa, para luego, a través de una monitorización hemodinámica, registrar las modificaciones que se producían en el gasto cardiaco. Estas, a su vez, se ponían en relación con los efectos acontecidos en la tensión arterial, resistencias periféricas y frecuencia cardiaca. Tanto lo primero como lo segundo se utilizaba posteriormente para inferir o discernir posibles efectos sobre la estructura y función miocárdica.

4.3.2.1. Estudios hemodinámicos en individuos sin cardiopatía. Aumento del gasto cardiaco.

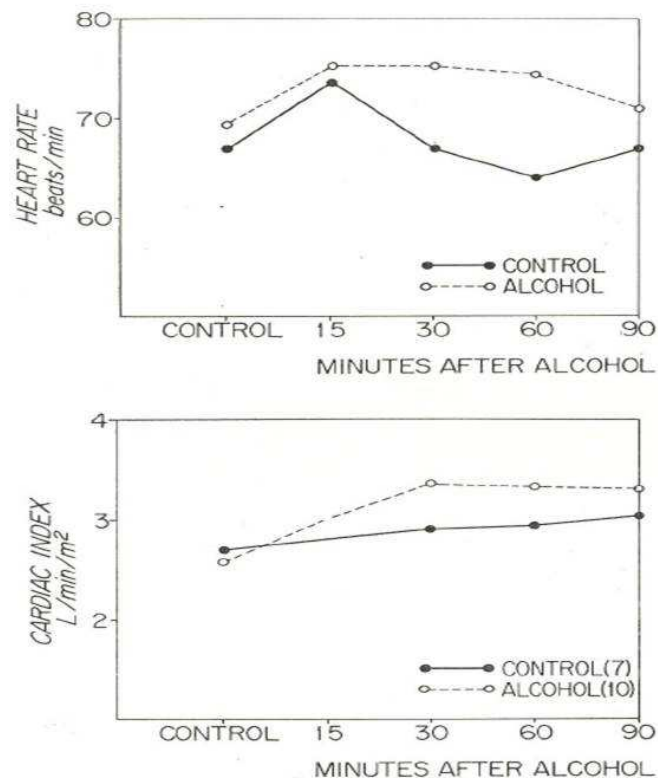
Los primeros experimentos, llevados a cabo en 1932 por Cook y Brown, pusieron de manifiesto que el alcohol tenía la capacidad de producir un aumento del gasto cardiaco(123). Estos autores llegaron a esta conclusión tras detectar mediante flujómetros electromagnéticos que esta sustancia provocaba una vasodilatación periférica y un aumento del flujo sanguíneo en las manos. La polémica apareció al confrontarse con un trabajo realizado en perros que encontró exactamente el efecto opuesto: vasoconstricción y descenso del gasto cardiaco asociado. Sin embargo, el experimento con caninos diferió radicalmente en su metodología del anterior por haber utilizado una infusión alcohólica más agresiva, intravenosa y con alcohol de 96°.

Uno de los trabajos más importantes en esta línea de investigación fue el desarrollado por Juchens(126). En este caso, se administraron 0,9-1,9ml de etanol/Kg de peso a 14 voluntarios sanos en 350 ml de zumo. El resultado de tal maniobra fue nuevamente la producción de un aumento del gasto cardiaco, cuantificado entre el 6% y el 18%, y proporcional a la cantidad de alcohol ingerido. Como no se detectaron cambios en el volumen eyectivo, se dedujo que este aumento se había tenido que deber forzosamente al aumento de la frecuencia y a la disminución de resistencias periféricas, que también fueron observados. Para diferenciar los efectos propios de alcohol de los producidos por un aumento similar de la volemia, aportó el mismo volumen de zumo sin alcohol a un grupo de 7 individuos sanos. Como resultado también se observó un aumento del gasto cardiaco pero, en este caso, fue menos intenso, diferido

en el tiempo y no dependiente de la frecuencia cardiaca ni de la vasodilatación periférica. Por lo tanto, el efecto se relacionó con el aumento de la volemia y de la precarga(126). De aquí se deduce que el alcohol puede aumentar el gasto cardiaco a costa de reducir resistencia y aumentar la frecuencia cardiaca, y que, en corazones sanos, cualquier volumen de líquido puede aumentar, más diferidamente, el gasto por aumento de la precarga y volemia.

Estos hallazgos fueron revalidados posteriormente por Riff tras completar otro estudio con 10 individuos sanos, sin cardiopatía y sin antecedente de alcoholismo. Aportó 81 gramos de alcohol en forma de bourbon y comparó la respuesta hemodinámicas con las de un grupo que ingirió un mismo volumen de una bebida no alcohólica. En este caso analizó no sólo los cambios producidos en reposo, sino también tras un ejercicio de 5 minutos en un cicloergómetro. En reposo, comparado con el grupo control, aquellos que consumieron alcohol presentaron un aumento del gasto e índice cardiaco, debido principalmente a un aumento de la frecuencia cardiaca (ilustración 57) (276). La tensión arterial en este caso no se modificó y la dp/dt miocárdica que pretendía valorar la contractilidad cardiaca tampoco mostró variaciones significativas. En relación con la respuesta al esfuerzo físico, Riff pudo comprobar que la ingesta de alcohol no modificó la respuesta del índice cardiaco al mismo. Este parámetro se modificó con con la actividad física de forma similar en ambos grupos. Aquellos individuos que no habian consumido alcohol tuvieron un aumento mayor del índice cardiaco que, sin embargo, no alcanzó significación estadística (276).

Ilustración 56: Efectos inmediatamente posteriores al consumo agudo de alcohol en la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco (276)

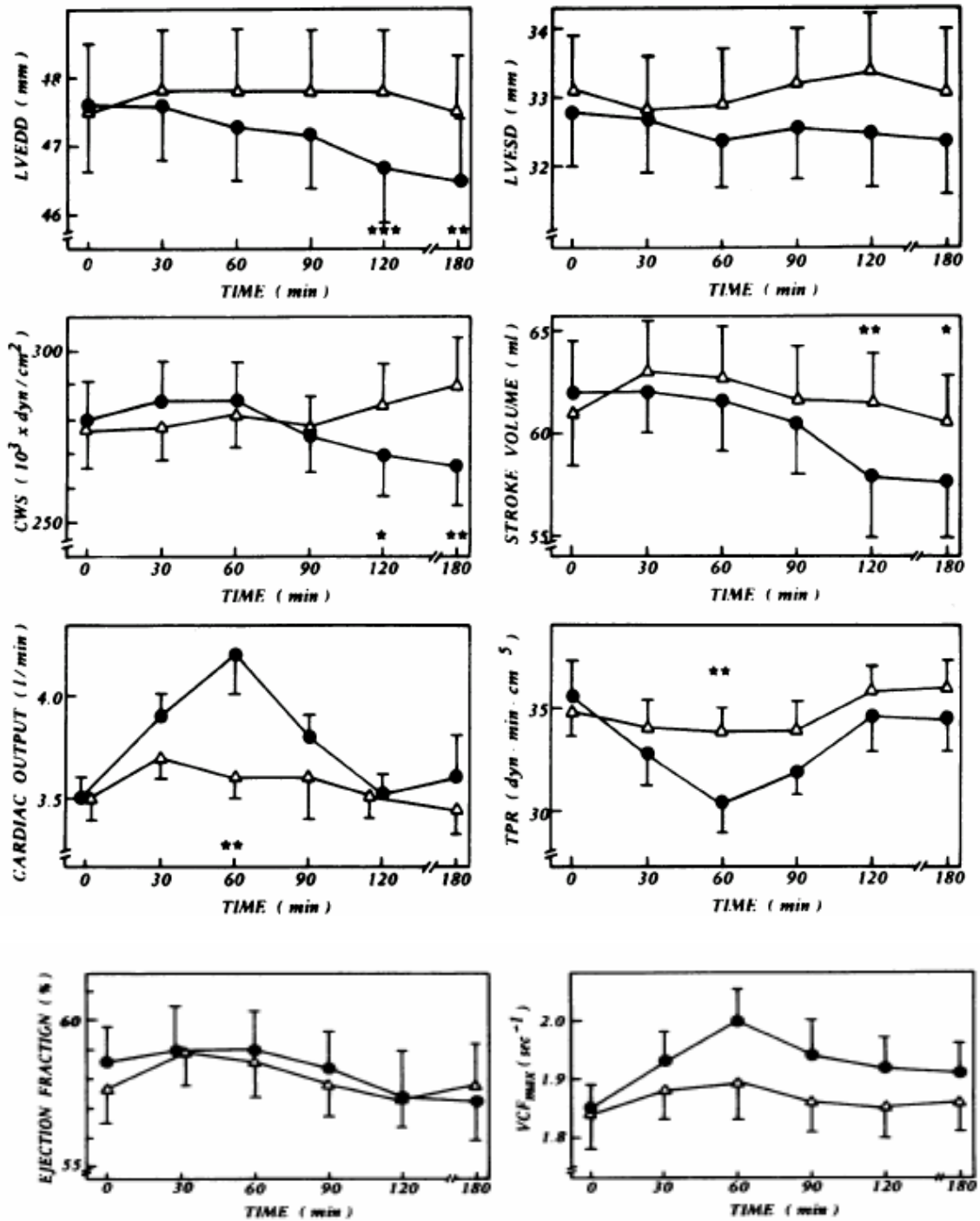


Legenda: Línea oscura representa la evolución de un grupo control, línea clara muestra la evolución del grupo con consumo alcohólico. Heart rate= Frecuencia cardíaca. Cardiac index = Índice cardíaco en litros/minuto/m². Minutes after alcohol= Minutos tras la ingesta de alcohol

Kupari en 1983 publicó un trabajo en el *British Journal of Cardiology* en el que estudió profundamente, y mediante modo M y hemodinámica ecocardiográfica, los efectos de una ingesta de 1 gramo de alcohol por kilogramo de peso con los de un consumo de un mismo volumen de zumo en 22 individuos sanos(275). Hizo una monitorización de 3 horas. De modo académico distinguió los efectos que ocurren en dos fases: la primera durante el ascenso de los niveles de alcohol en sangre y una segunda, más tardía, cuando desciende la alcoholemia. Durante la fase de incremento de la alcoholemia, que abarcó los primeros 90 minutos postingesta, se produjo una disminución del 15% de las resistencias periféricas con un aumento del 15% de la frecuencia cardíaca que se asoció a un ascenso del 17% del gasto cardíaco. No se detectó ninguna alteración de la fracción de eyección valorada por Teitcholz ni en ninguno de

los parámetros utilizados para valorar la función contráctil miocárdica en ese periodo de tiempo (ilustración 58). Motivo de controversia fue lo que ocurrió en la posterior fase de postingesta tardía. Se documentó, al igual que en los estudios previos, el aumento del cociente PEP/TEVI que se asocia a una disminución del volumen-latido y del gasto cardiaco. Al igual que en alguno de los estudios previos, este aumento del PEP/TEVI podría haberse vinculado a un deterioro subclínico de la contractilidad cardiaca, máxime cuando en este estudio también se documentó la caída de la fracción de eyección a partir de ese momento. Sin embargo, Kupari relaciona más este hecho con la disminución de la precarga que ocurría en la fase tardía (>60-90min) postingesta. En esta fase, en la que ya están en descenso los niveles de alcoholemia, se ha iniciado el efecto diurético y desaparece la vasodilatación. Todo esto ocasiona una disminución del retorno venoso o precarga que reduciría los diámetros diastólicos del ventrículo (2mm) y se uniría al aumento o vuelta a los valores previos de la postcarga provocando una disminución del gasto, volumen latido y deterioro de la fracción de eyección ventricular. Esta reducción de la precarga, como describe la ley de Frank-Starling para corazones sanos, justificaría los hechos encontrados y según Kupari no permite extraer conclusiones sobre los efectos del alcohol sobre la contractilidad cardiaca. Para que esto pueda hacerse, defiende que se necesita una estabilidad de las condiciones de carga y frecuencia cardiaca(275).

Ilustración 57: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo agudo de alcohol (1g/Kg de peso) (275)



Leyenda: LVEDD=Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. LVESD= Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. CWS=Stress parietal circunferencial. Stroke volumen=Volumen-latido. Cardiac output=Gasto cardiaco. TPR=Resistencias periféricas totales. Ejection Fraction=Fracción de eyección. VCF=velocidad de acortamiento circunferencial. TIME=tiempo tras ingesta de 1g/Kg de peso de alcohol.

Este autor, en el mismo año, publicó otro trabajo en el que analizó los efectos de una dosis mayor de alcohol (1,75g/Kg de peso) tanto en el momento agudo de la ingesta como en las 12 horas siguientes (resaca) en 8 individuos sanos(277). Encontró que en el momento agudo de la ingesta, los diámetros diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo descendieron un 4% y 3% respectivamente, que la frecuencia cardiaca aumentó un 15% y que sin embargo el volumen latido disminuyó un 12%. Todas estas modificaciones tuvieron significación estadística. A las 12 horas de la ingesta de alcohol, comenzó el periodo con síntomas, conocido como resaca. Se produjeron unos aumentos de la frecuencia cardiaca y de la fracción de eyección del 17% y 7% respectivamente. Las resistencias periféricas se redujeron un 17% y el gasto cardiaco aumentó un 22% (ilustración 59). El autor concluyó que a estas dosis más elevadas, en la fase aguda los diámetros ventriculares disminuyen al reducirse la precarga del ventrículo izquierdo, sin alterar sus funciones contráctiles, y que en el periodo postingesta o de “resaca” aumenta la función de bomba miocárdica además del descenso de las resistencias periféricas. A raíz de estos cambios el autor vuelve a defender que los cambios producidos en las dimensiones cardiacas y la fracción de eyección no se puede descartar que se deban a las condiciones de carga. En este caso todos estos hallazgos se podrían explicar por una disminución de la precarga. Como origen de esta disminución del retorno venoso el autor no se decanta claramente ni por la capacidad diurética del alcohol ni por un posible aumento de la capacidad del sistema venoso(277).

Ilustración 58: Efectos hemodinámicos y sobre la fracción de eyección del consumo elevado agudo de alcohol y estudio del periodo de resaca (277)

	Before ingestion	Hours after initiation of ingestion		
		4	12	24
LVEDD (mm)				
E	48.7±0.6	46.6±0.6**	47.6±1.3	47.3±1.2
C	48.7±0.8	49.0±0.7	48.3±0.6	48.8±0.6
LVESD (mm)				
E	33.5±0.6	32.6±0.8*	31.3±0.9**	32.5±0.9
C	32.9±0.7	32.9±0.7	32.3±0.6	33.0±0.7
CWS (10 ³ ×dyn/cm ²)				
E	263±13	249±13	255±15	264±15
C	255±15	251±16	248±14	250±15
EF (%)				
E	58.8±1.0	57.2±1.8	62.8±2.0*	59.1±1.2
C	60.5±1.1	60.8±1.5	61.5±1.2	60.5±1.4
VCF _{max} (l/sec)				
E	1.78±0.06	1.94±0.09	2.21±0.13**	1.88±0.12
C	1.86±0.08	1.97±0.06	1.99±0.08	1.85±0.08
SV (ml)				
E	65.6±2.0	57.8±3.1*	67.1±5.1	61.8±3.2
C	67.4±2.5	69.2±3.0	67.3±2.1	67.6±2.1
Q (l/min)				
E	3.7±0.2	3.8±0.2	4.5±0.3**	3.5±0.3
C	3.7±0.1	3.8±0.2	3.9±0.2	3.6±0.2
TPR (dyn·min·cm ⁻⁵)				
E	33.9±1.4	31.8±1.6	28.2±1.6***	35.1±1.6
C	32.8±1.1	32.6±1.3	31.7±1.4	33.5±1.2

Significance of changes from measurements before ingestion: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Leyenda: E=grupo de consumo alcohólico. C=Grupo control. LVEDD=Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. LVESD= Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.CWS=Stress parietal circunferencial. SV=Volumen-latido. Q=Gasto cardiaco. TPR=Resistencias periféricas totales. EF=Fracción de eyección. VCF=velocidad de acortamiento circunferencial. Hours after initiation of ingestio=tiempo tras la ingesta de 1,75g de alcohol/Kg de peso.

En un estudio posterior con 23 individuos sanos(278), el mismo autor encontró que el bloqueo hormonal con atenolol, que aisladamente causaba un aumento de las resistencias periféricas y una disminución de los índices de función del ventrículo izquierdo, cuando se asociaba a etanol veía amortiguados o minimizados sus efectos debido a la vasodilatación y taquicardia refleja.

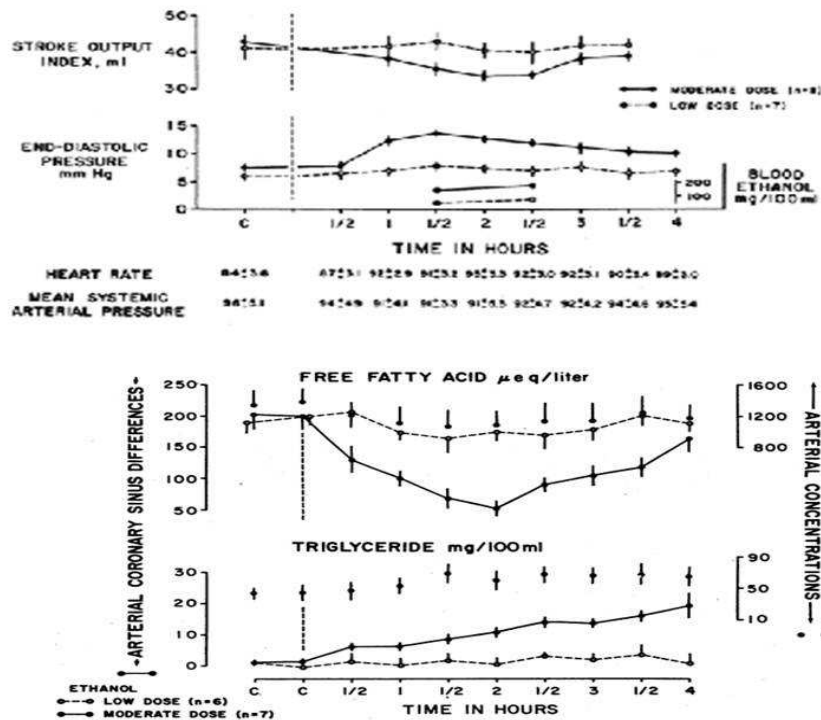
Así, de estos estudios, realizados la mayoría de ellos sobre individuos completamente sanos, se puede concluir que los efectos del alcohol sobre el miocardio dependen al menos en parte de la modificación de las condiciones de carga. Como cualquier otra medida que aumente la volemia, puede provocar aumentos del gasto cardiaco en relación a una mayor precarga. Por otro lado, y de forma más específica, el etanol a determinadas concentraciones puede elevar el gasto cardiaco al disminuir las resistencias periféricas, y por lo tanto generar aumentos de la frecuencia cardiaca y del retorno venoso o precarga.Cuando se ha producido el efecto diurético y la disminución de la

vasodilatación se produce la caída de la precarga y de los volúmenes cardiacos.

Sin embargo, los efectos que ejerce el alcohol en individuos sin aparente cardiopatía, pero con historia de consumo excesivo parecen ser diferentes. Uno de los trabajos pioneros y más referenciados a este respecto fue el publicado por Regan en American Heart Journal (47). En este estudio se apreció que el consumo 80 gramos de etanol (12oz de whisky al 42%) en alcohólicos crónicos producía una disminución del volumen latido a la vez que un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, sugerentes ambos fenómenos de una reducción de la contractilidad miocárdica. Esto, a su vez, se asoció con un aumento de los niveles de triglicéridos y un descenso de los ácidos grasos libres en la sangre extraída del seno coronario, que sugirió una modificación del metabolismo a este nivel. El autor relacionó estos hechos con el acúmulo lípidico descrito en piezas histopatológicas de este tipo de pacientes y que posteriormente mostraron también Ferrans y Hibbs en estudios de autopsias. Sin embargo, es de destacar que ninguno de estos fenómenos ocurrió en aquellos individuos que bebieron cantidades menores, en concreto la mitad de dosis (6oz-35-40gr de alcohol) (ilustración 56).

Ilustración 59: Efectos del consumo de 6oz y 12 oz de whisky en alcohólicos crónicos sin cardiopatía

(47)



Leyenda: Stroke output index= Volumen latido indexado. End-diastolic pressure= Presión telediastólica. Heart rate=Frecuencia cardíaca. Mean Systemic arterial pressure=Tensión arterial sistémica. Time in hours=Tiempo tras ingesta alcohólica. Blood ethanol= Concentración de alcohol en sangre. Los pacientes muestran un aumento de la presión telediastólica y un descenso del volumen latido. Los valores vuelven a la normalidad al cabo de 4 horas

Estos hallazgos, sugerentes de una fisiología alterada en el miocardio de los alcohólicos crónicos, promovieron que Regan realizara ampliar su trabajo con un estudio de la función miocárdica a través de dos métodos distintos. Por un lado hizo un test de inyección de angiotensina a una población de alcohólicos crónicos y comparó la respuesta hemodinámica con la de una población control. Pudo comprobar como en el grupo de alcohólicos se produjo un aumento de la presión telediastólica tras el aumento de la presión arterial que se asoció a una disminución del volumen de eyección. En cambio, en el grupo control, el aumento de presión intraventricular fue significativamente menor y además se asoció con un mayor volumen latido. Estos hechos tal y como afirma el autor fueron muy sugerentes de una alteración preclínica de la función contráctil en los alcohólicos crónicos sin cardiopatía. Por otro lado pudo corroborar este menoscabo de la función miocárdica al analizar en estos mismos pacientes el índice de contractilidad del ventrículo izquierdo. En los alcohólicos se encontró disminuido en comparación con el grupo control.

En relación con esto, Zambrano publicó otro estudio realizado en alcohólicos crónicos en la revista *American Heart Journal* en 1974, en el que estos individuos mostraron una significativa disminución del cociente entre el periodo preeyectivo y el tiempo eyectivo. La caída de este cociente se debió principalmente a un acortamiento de este último tiempo (LVET) que es indicativo de una disminución del latido/minuto y de disfunción ventricular izquierda. El correlato fisio-anatómico de estas alteraciones se mostraron con claridad en un trabajo de Rubin publicado en *NewEngland Journal of medicine* en 1979 en donde tras un mes de ingesta alcohólica mantenida un individuo sano vían alterada la arquitectura de un miocito periférico. Se apreciaban con microscopía electrónica: edema en el espacio interfibrilar, separación de miofibrillas, acúmulo de lipidos y glucógeno y alternación demitocondrias y retículo sarcoplásmico que por otro lado ya habían descrito Ferrans y Hibbs en autopsias de individuos fallecidos por Miocardiopatía dilatada alcohólica (8-9).

Por lo tanto, de estos estudios se desprende que el alcohol en individuos sanos genera globalmente un aumento del gasto cardiaco gracias a sus efectos netos a nivel del sistema cardiovascular. A esto se asocia una posible disminución de la contractilidad cardiaca generalmente poco significativa. En alcohólicos crónicos, dosis altas de alcohol pueden poner de manifiesto un deterioro de la función miocárdica provocadas por el propio alcohol, pues no se aprecia el aumento del gasto cardiaco que se corresponde con las modificaciones hemodinámicas descritas.

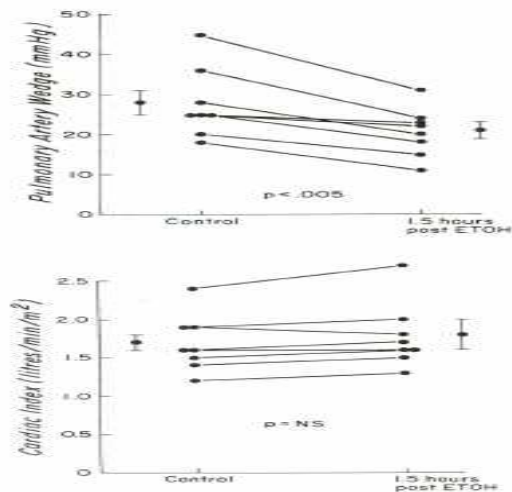
4.3.2.2. Estudios hemodinámicos en individuos con cardiopatía.

En 1972 Greenberg diseñó un estudio con el objetivo analizar los efectos que ejerce el alcohol en corazones con disfunción sistólica(31). Sometió a una ingesta de 0,9g/Kg de peso de alcohol en forma de vodka diluido en 300ml de zumo de naranja a 8 pacientes con fracción de acortamiento media del 9% e insuficiencia cardiaca en grado funcional III-IV. 3 de los 8 individuos presentaban cardiopatía en relación con un consumo moderado de alcohol y 1 vinculado a cardiopatía isquémica. Tras una monitorización hemodinámica de 4 horas se comprobó que las resistencias sistémicas y las presiones arteriales

sistémica y pulmonar bajaron de forma significativa. El gasto cardiaco, el volumen eyectivo y la fracción de acortamiento por modo M tendieron a mejorar pero sin llegar a hacerlo de forma significativa (ilustración 60). Como el gasto cardiaco mejora habitualmente con la disminución de las resistencias periféricas, se dedujo un posible efecto inotropo negativo del alcohol, que sin embargo quedaba completamente compensado y no provocaba deterioro hemodinámico. En cuanto a la bajada de la presión pulmonar se justificó, además de por la mencionada disminución de las resistencias periféricas, con el efecto diurético del alcohol y por una posible venodilatación sistémica. El efecto diurético no pareció verosímil por dos motivos. Primero, porque sin ningún tipo de hidratación, la presión pulmonar se recuperó a las 4 horas. Segundo, porque no se produjo ningún tipo de cambio del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, que es esperable cuando cae la volemia. El papel de la venodilatación, como posible origen de la reducción de la presión arterial pulmonar, tampoco pareció del todo congruente pues la presión en la aurícula derecha, al igual que la capilar pulmonar y la frecuencia cardiaca, tendió a reducirse pero de forma no significativa. Por lo tanto, la disminución de las resistencias pareció el efecto más verosímil.

Los autores destacaron que ningún paciente empeoró su sintomatología y que, de forma global, se produjo una subjetiva disminución de la disnea, acorde con la reducción de la presión pulmonar. Informaron que los eventos acontecidos fueron similares en los 3 individuos con disfunción ventricular de posible etiología alcohólica que en los 5 casos restantes. Finalmente, los autores comentaron que para extraer conclusiones definitivas era necesario repetirlo de forma controlada. Resaltaron la necesidad de realizar una comparación con un grupo control, al que se pautara un volumen similar de bebida no alcohólica, pues los cambios hemodinámicos se podrían haber debido simplemente por un aumento de volemia (31).

Ilustración 60: Parámetros hemodinámicos tras la ingesta de alcohol en pacientes con cardiopatía (31)



Leyenda: Pulmonary artery wedge (mmHg)= Presión de arteria pulmonar (mmHg). Cardiac index= Índice cardiaco. Control=antes de la ingesta. 1,5 hours post ETOH= 1,5 horas tras ingesta de 0,9g/Kg de peso de alcohol.

Kalbaek recogió el mensaje del anterior trabajo, y comparó los efectos hemodinámicos producidos por el alcohol con los de un mismo volumen de bebida no alcohólica, también en pacientes con cardiopatía (279). Dividió a un total de 30 pacientes, 26 con cardiopatía isquémica y 4 con miocardiopatía dilatada, en dos grupos. El primero estuvo compuesto por 20 individuos (9 con angina y 11 con ICC) que recibieron 0,9g/Kg de alcohol, en forma de whisky. El segundo grupo estuvo formado por 10 pacientes a los que se pautó un mismo volumen de líquido pero en este caso sin alcohol. Tras esto se pudo comprobar que los pacientes que bebieron alcohol sufrieron unos descensos no significativos del gasto cardiaco, volumen eyectivo, resistencias periféricas y frecuencia cardiaca comparado con el grupo control. Tampoco se apreciaron diferencias significativas en la presión capilar pulmonar o en las presiones arteriales pulmonares de ambos grupos. La presión arterial bajó significativamente en el grupo que bebió alcohol y según el autor esta caída postcarga pudo enmascarar depresiones de la contractilidad. El autor concluyó, al igual que Greenberg, que en los pacientes con cardiopatía, el consumo de 0,9g/Kg de alcohol no produce un deterioro del gasto cardiaco ni de otras variables como las presiones pulmonares. Como aportación o novedad de este trabajo se resalta que, gracias al grupo control, se pudo demostrar que el mecanismo subyacente no es dependiente del aumento de volemia, pues la ingesta de un mismo volumen de bebida no alcohólica no produjo cambios

hemodinámicos. (279). En cambio, como nuevamente se detectó una disminución de la presión arterial sistémica, que depende de la contractilidad cardiaca y de las resistencias periféricas, que no variaron, se dedujo una pérdida de inotropismo miocárdico por alcohol.

A pesar de que estos dos trabajos no encontraron ni deterioro clínico ni disminución del gasto cardiaco, previamente otros estudios habían descrito exactamente lo contrario. Conway en 1968, publicó un trabajo realizado con 8 individuos con cardiopatía isquémica, de los cuales 3 habían padecido un infarto(122). La cantidad de alcohol que recibieron los voluntarios fue de 0,5g de alcohol/Kg de peso, en forma de etanol puro, que según el autor, equivalía a 3-4 copas de whisky en un individuo de peso medio de 70-80Kg. De forma proporcional a los niveles de alcoholemia, Conway encontró una disminución de la tensión arterial y del gasto cardiaco, que alcanzó su máximo a los 45 minutos postingesta. Como las resistencias periféricas y la frecuencia cardiaca permanecieron sin cambios, el autor concluyó que el alcohol produjo una depresión de la contractilidad miocárdica(122).

En conclusión, en pacientes con cardiopatía, al igual que en individuos sanos, las respuestas encontradas son muy variables. En general se sospecha una disminución de la contractilidad miocárdica que sin embargo no siempre se traduce en un empeoramiento del gasto cardiaco ni la situación clínica de los pacientes. Conviene separar los efectos producidos directamente sobre el miocardio de los ocasionados globalmente por el sistema cardiovascular, donde por lo general se produce una reducción de las resistencias periféricas. Esta caída de la postcarga sirve para mantener el gasto cardiaco, y por lo tanto, para enmascarar la citada disminución de la contractilidad cardiaca, que sin embargo se puede deducir.

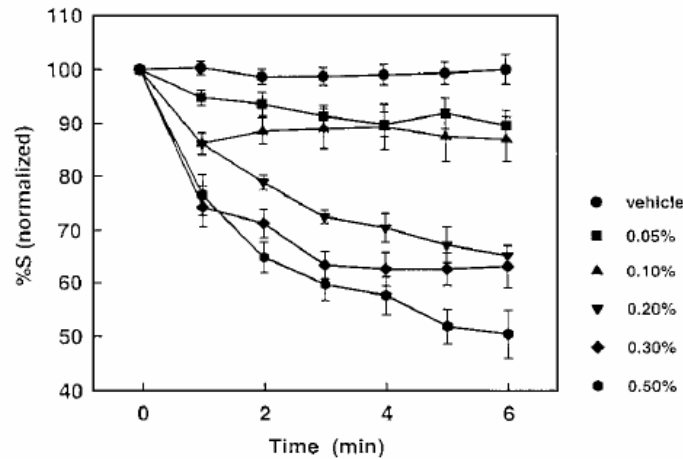
4.3.2.3. Estudios de los efectos del consumo agudo de alcohol sobre la función miocárdica independientemente de los efectos hemodinámicos sistémicos.

Para estudiar los efectos que produce el alcohol sobre el miocardio, independientemente de los ejercidos a nivel sistémico, o sobre las condiciones de carga y frecuencia cardíaca, Child comparó los efectos de la ingesta aguda de alcohol, con y sin un bloqueo neurohormonal con betabloqueantes y atropina(280). Para ello administró 180 ml de etanol a un grupo de individuos y a otros esa misma cantidad pero asociado a 0,04mg/Kg de atropina y 0,2 g/Kg de propanolol. Cuando el alcohol fue ingerido de forma aislada, sin bloqueo hormonal, el único efecto que apareció fue un aumento del PEP/TEVI. En los casos en los que el alcohol se administró asociado a atropina y propalol, además del aumento del PEP/TEVI, se produjo una disminución de la velocidad de acortamiento y de la frecuencia cardíaca. Tras estos resultados, el autor concluyó que los efectos inotropos negativos del alcohol están normalmente enmascarados o amortiguados por los que produce a nivel sistémico (280).

Posteriormente, Delbridge analizó el efecto puro directo del alcohol sobre la musculatura miocárdica desde otro punto de vista, empleando modelos in vitro de miocardiocitos aislados(281). Para ello diseñó un experimento en el que estimulaba con microelectrodos preparaciones de miocardiocitos de ratas in vitro. Los investigadores cuantificaron los cambios que se producían en la fracción de acortamiento de los mismos tras ser sometidos a diferentes concentraciones de alcohol y sin estar bajo el efecto de este. De esta forma se generó un modelo en el que los miocardiocitos no se encontraban bajo la influencia de distintas condiciones de carga ni de efectos hormonales. Además, a diferencia de otros estudios previos, realizó los análisis con dosis inferiores de alcohol a las empleadas en otros estudios que eran dudosamente fisiológicas y compatibles con la vida celular. Como resultado los investigadores encontraron que en todas las dosis de etanol empleadas, desde las más bajas (que asoció al consumo alcohólico social habitual) a las más altas, se produjeron depresiones de la capacidad contráctil de los miocitos, que

fueron en cuantía y en duración proporcionales a la concentración de alcohol de la infusión (ilustración 61)(281).

Ilustración 61: Estudio de los efectos del consumo agudo de alcohol sobre la función miocárdica independientemente de los efectos hemodinámicos sistémicos(281)



Leyenda: %S=Porcentaje de acortamiento de las fibras miocárdicas. Time=tiempo en minutos. Los símbolos diferencian las diferentes concentraciones de alcohol en sangre.

Como conclusión, se puede decir que a nivel hemodinámico, el alcohol en corazones sanos puede provocar un aumento del gasto cardiaco como consecuencia de una taquicardización secundaria a una disminución de las resistencias periféricas(30, 126). En cambio, cuando se analizan los efectos ejercidos sobre el corazón de manera aislada, in vivo o in vitro, aboliendo la influencia de los sistemas neurohormonales, especialmente el simpático y el parasimpático, se comprueba que el consumo agudo de alcohol deprime la función miocárdica(280, 281). Estos efectos hemodinámicos compensadores y que ocultan la depresión miocárdica pueden no producirse tanto en los casos de consumo excesivo, como en corazones con un deterioro previo de su capacidad contráctil. En pacientes con disfunción ventricular, los efectos cardiodepresores del alcohol pueden anular (trabajos de Gould, Greenberg, Kalbaek) o sobrepasar (Conway) los beneficios a nivel de mejora de gasto cardiaco resultantes de una disminución de la postcarga, aumento de la taquicardización y aumento de la precarga.

4.3.2.4. Efectos neurohormonales del consumo alcohólico agudo

El sistema endocrino, especialmente el catecolaminérgico, el natriurético y el eje renina-angiotensina-aldosterona, tienen un rol fundamental en la fisiopatología y progresión tanto de la hipertensión arterial como de la insuficiencia cardiaca (181, 282-284). Los cambios hormonales favorecidos por el consumo leve-moderado de alcohol y relacionados con un mejor control de la tensión arterial, como el descenso de la actividad de la noradrenalina, vasopresina o aldosterona y el aumento del péptido natriurético atrial, podrían tener un papel relevante también en la evolución de la insuficiencia cardiaca(125, 285-287). Sin embargo, la mayor parte del conocimiento disponible en la actualidad sobre los efectos que produce el alcohol en estos ejes hormonales, proviene de modelos experimentales en el ámbito de hipertensión arterial y cualquier conclusión aplicada al campo de la insuficiencia cardiaca exige un ejercicio de extrapolación.

PEPTIDO NATRIURÉTICO Y ETANOL

El péptido natriurético atrial es una proteína producida en diferentes tejidos que se ha relacionado con un descenso en la tensión arterial. Este efecto hipotensor parece mediado por una acción vasodilatadora a nivel endotelial, por un efecto diurético y natriurético y por una inhibición de las hormonas presoras del eje renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina (288-291). Por lo tanto, el aumento de su concentración en sangre podría tener efectos beneficiosos en insuficiencia cardiaca tanto por disminuir la postcarga como por su acción diurética y reductora de precarga.

Colantonio estudió los efectos que producía la ingesta aguda de etanol sobre la diuresis y niveles del péptido natriurético atrial en 4 individuos sanos(285). Para ello comparó la diuresis acontecida tras un aporte de 750ml de agua con la ocasionada tras ingerir un volumen similar de una cantidad de etanol correspondiente a 1ml/Kg de peso. El grupo con ingesta alcohólica, tras alcanzar una alcoholemia media de 99.12 ± 15.10 mg/dl, mostró un aumento significativo de la diuresis con una disminución de la excreción de potasio y osmolaridad urinaria, que fue proporcional al aumento de la concentración de péptido natriurético (PNA).

De forma similar, Gianunakis posteriormente volvió a estudiar si, en humanos, el aumento del PNA encontrado era debido al efecto del alcohol o a un aumento del volumen intravascular asociado a la secreción de hormona antidiurética(286). Para ello diseñó un estudio en el que se administraron dosis bajas de etanol (0,025 y 0.5 g/Kg de peso) y de placebo en volúmenes reducidos (116-145ml) a 6 individuos sanos. Se midió periódicamente la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y las concentraciones de PNA, cortisol y aldosterona, desde antes de pautar la dosis de alcohol o de placebo hasta 180 minutos después de la ingesta. El resultado encontrado fue un aumento significativo del PNA plasmático a los 15 minutos de la ingesta alcohólica, que no se observó tras pautar placebo. Los aumentos de PNA fueron similares con 0.25g /Kg y con 0.5g/Kg, pero más mantenidos en el tiempo con la dosis elevada de alcohol. A los 120 minutos se normalizaron los niveles de PNA de ambas ingestas. Por último se pudo comprobar que este aumento fue independiente de la acción de la vasopresina y del cortisol, que no variaron en sus concentraciones en los dos grupos.

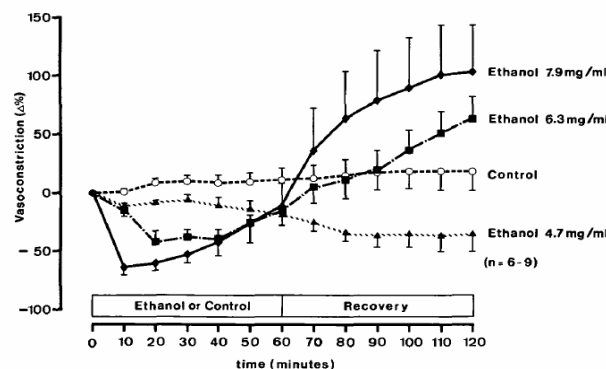
Posteriormente, Guillaume amplió el estudio hormonal y observó que el consumo moderado de alcohol en ratas, además de producir aumentos del PNA, ocasionaba ascensos de los niveles de betaendorfinas y de arginina vasopresina(125). El mismo autor, y también en roedores, encontró que un consumo moderado de alcohol durante 32 semanas, se asoció a niveles mayores de PNA y argininas vasopresina y por el contrario a concentraciones plasmáticas menores de aldosterona (287).

Como muestra de la complejidad de los eventos, Kim estudiando las alteraciones iniciales del corazón expuesto a alcohol, sometió a 10 ratas a una ingesta de 13g de alcohol por Kg de peso durante 4 meses. Al terminar este periodo no encontró ninguna alteración en los diámetros ventriculares, pero sin embargo, de forma sorpresiva, los niveles de PNA y BNP se mostraron disminuidos(44).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. NOREPINEFRINA Y ETANOL

A nivel de los efectos ocasionados por el consumo de alcohol sobre el sistema nervioso simpático y parasimpático destaca el trabajo de Criscione realizado sobre un modelo de arterias mesentéricas de roedores (292). Las arterias fueron sometidas a diferentes concentraciones de alcohol de 1.6 (control), 4.7, 6.3, and 7.9 mg/ml. Posteriormente se analizó la respuesta constrictora que tenía cada una de ellas a la norepinefrina. Con la infusión de la concentración más baja de alcohol, de 4,7mg/dl, la respuesta vasoconstrictora de la norepinefrina disminuyó a los 30 minutos un 8% y a los 60 minutos un 23%. Posteriormente se mantuvo estable durante toda la fase de recuperación. Las arterias sometidas a concentraciones más elevadas de alcohol (6.3 y 7.9 mg/ml) también experimentaron una disminución de la respuesta a norepinefrina a los 30 minutos. Sin embargo, mostraron un efecto rebote a los 60 minutos y en la fase de recuperación, un aumento del 71% y 108% respectivamente (ilustración 62). Según el autor esto podría explicar parte de los efectos prohipertensivos del alcohol en los bebedores excesivos. Por otro lado, el análisis de la relajación arterial mediada por acetilcolina se comprobó cómo se veía atenuada con la concentración de 4,7mg/ml, reducida tras la infusión de 6.3 mg/ml y suprimida tras la de 7.9 mg/ml (292).

Ilustración 62: Respuesta arterial vasoconstrictora a la norepinefrina en función de niveles de alcohol en sangre(292)



4.4. Tipos de bebidas alcohólicas, mortalidad global y riesgo cardiovascular.

En la actualidad existe un acuerdo generalizado en la existencia de una relación en J entre la cuantía de alcohol ingerida y la mortalidad global y cardiovascular(60). Según esto, los individuos que consumen cantidades moderadas de alcohol tendrían una mayor esperanza de vida y un menor número de eventos cardiovasculares que abstemios y bebedores abusivos (59, 60, 112). El reducido número de voces que critican esta relación alegan que existen importantes factores de confusión, de tipo social o dietético, íntimamente relacionados con el consumo de alcohol que no son controlados en los estudios. Esto adquiere especial relevancia en el análisis de los efectos por separado de las distintas bebidas. Aunque hayan sido descritos ciertos componentes, como los polifenoles, en el vino tinto y en determinadas cervezas con una posible acción beneficiosa adicional, estas bebidas también se asocian a distintos hábitos alimenticios y status sociales que pueden ser más cardioprotectores. Ejemplo de ello son los vínculos encontrados con el consumo de vino y un menor hábito tabáquico y un mejor nivel social en Francia (273), con un estilo de vida más cardiosaludable en EEUU (271) y con una dieta mediterránea, baja en grasas y rica en verduras y hortalizas, en Grecia(293). Como todos estos son reconocidos factores protectores, concluir que el vino es más beneficioso por los polifenoles debe ser tomado con cautela.

Sin embargo, justificadamente, el vino tinto es sobre el cual se ciernen las sospechas más fundadas sobre un posible efecto positivo adicional. Precisamente, en estos mencionados países, hábitos de vida muy diferentes, como Francia(294), Dinamarca (295) o Estados Unidos(296), se encontró una menor mortalidad en los consumidores de vino que en los bebedores de otras bebidas alcohólicas. En relación a esto, Mukamal defiende que aunque los hábitos también influyen, el consumo de alcohol aporta un efecto adicional de disminución del riesgo coronario más allá de los hábitos saludables normalmente asociados (197).

Al analizar los efectos de cada bebida por separado, los trabajos se pueden dividir entre aquellos realizados a nivel poblacional, que han buscado

generalmente una relación con la cardiopatía isquémica, y los que se centran en la miocardiopatía dilatada.

La mayor evidencia disponible se encuentra a nivel poblacional, y en relación con la enfermedad coronaria, donde destacan dos metanálisis: uno clásico de Rimm (297) y otro más reciente, de Castelnuovo(298). En cuanto a la miocardiopatía dilatada, objeto de esta tesis, los datos son más reducidos y derivan de los estudios epidemiológicos que buscaban un vínculo entre esta patología y el alcohol y de los trabajos que analizaron la evolución a largo plazo e historia natural de la enfermedad.

4.4.1 Diferentes tipos de bebidas alcohólicas y mortalidad global y riesgo cardiovascular a nivel poblacional.

El metanálisis de Rimm recogió los principales trabajos completados que habían estudiado hasta la fecha los efectos de los distintos tipos de bebida por separado sobre la mortalidad (297). La revisión abarcó 12 estudios epidemiológicos, 3 de casos y controles y 10 observacionales de cohortes prospectivas. Los autores concluyeron que no existían diferencias significativas entre los beneficios del consumo moderado de cada una de las diferentes bebidas alcohólicas por separado. Dividieron los resultados en función del tipo de estudio analizado. Los estudios epidemiológicos mostraron un mayor beneficio del vino tinto sobre la enfermedad coronaria que el resto de bebidas. Los trabajos de casos y controles aportaron datos dispares sobre los que no pudieron extraer conclusiones, y finalmente, los estudios prospectivos encontraron beneficios similares en vino, cerveza y destilados(297).

Los estudios epidemiológicos procedían de datos aportados por organismos o instituciones gubernamentales o estatales. De forma global estos estudios encontraron una correlación inversa entre el consumo de alcohol y la enfermedad cardiovascular. Esta asociación fue de mayor intensidad en el caso del vino que con la cerveza y los licores, donde el coeficiente de correlación fue más débil. En 11 de los 12 estudios la asociación inversa del vino con la enfermedad cardiovascular fue mayor que la que se apreció en cerveza y licor,

aunque en 4 las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En sólo una de las poblaciones revisadas el consumo de cerveza se asoció a menor número de eventos que el vino. En 5 estudios la cerveza se relacionó con más eventos cardiovasculares. Los licores en general tuvieron resultados protectores modestos, generalmente bordeando el nivel de significación estadística(297).

El mayor sesgo que presentan los trabajos de ámbito descriptivo ecológico poblacional, según explica en propio autor de la revisión, es que se valoraron consumos medios que pueden tener mucha dispersión y no tuvieron en cuenta otras variables. No se diferenció el consumo regular del episódico excesivo, que la OMS encuentra como el más pernicioso(66), y no se valoró el status social de los consumidores de cada bebida. Mientras que en países como Francia el consumo de vino está extendido culturalmente como una práctica diaria en todos los estratos sociales, en Estado Unidos es además un hábito de un cierto selecto estrato social(90). En el caso concreto de los licores estas diferencias se ponen especialmente de manifiesto pues se prestan más a un uso excesivo ocasional o de fin de semana(66). Finalmente clásicamente se han descrito dos posibles factores de confusión. Por un lado el derivado de la dieta asociada a determinada bebida (ejemplo claro la dieta mediterránea y el vino tinto) y por otro el de la relación de determinadas bebidas alcohólicas con determinados estratos sociales con vida más acomodada y mejores condiciones sociosanitarias(90).

Los estudios de casos y controles estuvieron basados principalmente en trabajos completados sobre pacientes que habían sufrido eventos coronarios(297). Los resultados fueron contradictorios. 2 estudios encontraron un beneficio clínico del consumo de bebidas alcohólicas, que se limitaba al vino en mujeres, y que destacaba en relación con los licores en varones. Sin embargo, otro estudio no encontró ningún efecto protector y sí una tendencia a padecer mayor número de eventos con el consumo de alcohol.

Los estudios observacionales prospectivos son los que generalmente aportan mayores garantías para la extracción de conclusiones. En el metanálisis de Rimm, se revisaron los 10 estudios de este tipo que habían analizado

prospectivamente los eventos cardiovasculares de origen coronario en función del tipo de bebida alcohólica ingerida(297). A pesar de que de manera prácticamente uniforme se observó una correlación negativa entre el consumo moderado de cualquier tipo de bebida alcohólica y el riesgo de eventos de origen coronario, no parece que existieran datos que permitan concluir que algún tipo de bebida sea superior a otra. Tanto el vino, la cerveza como los licores tienen 4 estudios en los que existe una correlación inversa estadísticamente significativa. En 2 se comparó la potencia protectora de las diferentes bebidas y el vino fue el que ofreció mayor protección. Sin embargo, los autores del metanálisis concluyen que en caso de que alguna bebida aporte un beneficio extra al debida al etanol, este es modesto y probablemente restringido a algunas poblaciones(297). Un ejemplo de esto es el trabajo de Klatsky (296) en el que cuando se ajustan los riesgos relativos de las diferentes bebidas en función de variables como el sexo, los gramos por día, el consumo de tabaco o de café, las diferencias inicialmente existentes entre las diferentes bebidas desaparecen. Por otro lado, los patrones de consumo parecieron tener también un papel fundamental que no en todos los trabajos se pone de manifiesto. El hábito de un consumo moderado, constante y regular, probablemente en el contexto del almuerzo, parece ejercer una mayor protección que el patrón de consumo esporádico y a altas dosis. Esto se pone de manifiesto tras el análisis de los resultados de trabajos que estudian una misma bebida pero consumida por diferentes poblaciones con diferentes patrones. En el Heath Profesional Study (299) en donde se analizó el efecto de los licores sobre la cardiopatía isquémica se encontró que estos conferían un efecto protector que sin embargo no se halló en el Copenhague city heart study(300) . La diferencia entre el consumo de ambas poblaciones fue que mientras en la primera el consumo total de alcohol estaba correlacionado con el número de días de la semana en los que se consumía (r 0,89), en el segundo sólo un 8,5% de los varones y un 4,9% de las mujeres tenían un consumo diario. Similares conclusiones se pueden extraer del trabajo de Gronbaek et al, en el que aquellos que beben a diario tanto vino como cerveza tienen un menor riesgo relativo de padecer enfermedad coronaria que aquellos que los hacen semanal o mensualmente(300).

Los trabajos realizados sobre poblaciones en los que por cultura sólo se bebe uno o dos tipos de bebida alcohólica han sido aprovechados para tratar de sacar conclusiones. Sin embargo se encontraron resultados contradictorios. En un estudio italiano aquellos que bebían 78g/día de alcohol prácticamente proveniente del vino eran el subgrupo con menor mortalidad de origen cardiaco(301). Sin embargo en el Honolulu heart study, este efecto se limitaba a aquellos con consumo de cerveza y no de vino(302).

En su conclusión Rimm afirma que el consumo moderado de cualquier bebida alcohólica se correlaciona con una disminución del riesgo de eventos cardiacos y, que por lo tanto, es el etanol y no otros componentes los que proporcionan esta protección. Sin embargo recuerda que en los estudios poblacionales el vino era el más protector y que esto tiene plausibilidad biológica por su composición en polifenoles(297). Los estudios poblacionales ecológicos parecen defender un relativo mayor poder protector del vino pero están sometidos a múltiples factores de confusión, los más llamativos la dieta y el estatus social asociado a una determinada bebida como es el caso del vino. Los estudios casos-contróles tienen resultado contradictorios. Los estudios observacionales retrospectivos encuentran que el consumo de cualquier bebida alcohólica se relaciona con una reducción de eventos cardiacos, principalmente cuando se hace de manera regular y con intensidad moderada.

En el otro gran metanálisis de 18 estudios completado por Costanzo y Castelnuovo, se revisó la evidencia disponible hasta la fecha actual de los efectos diferenciales del vino, cerveza y bebidas espirituosas sobre la enfermedad coronaria(303).

Las conclusiones a nivel de los efectos del vino sobre los eventos fatales y no fatales vinculados a la cardiopatía isquémica procedió de 16 estudios, con un total de 288383 individuos y 5554 eventos. La relación observada volvió a acomodarse en forma de J, donde la mejoría del pronóstico con respecto a los abstemios se mantenía hasta los 72 gramos al día, siendo máxima en la cantidad de 21 gramos al día (RR = 0.69; 95% CI: 0.58–0.82). Esto se mantuvo tras analizar los estudios casos-contróles y prospectivos por separado,

diferenciar etnias y tras excluir a los exbebedores para evitar los individuos más enfermos.

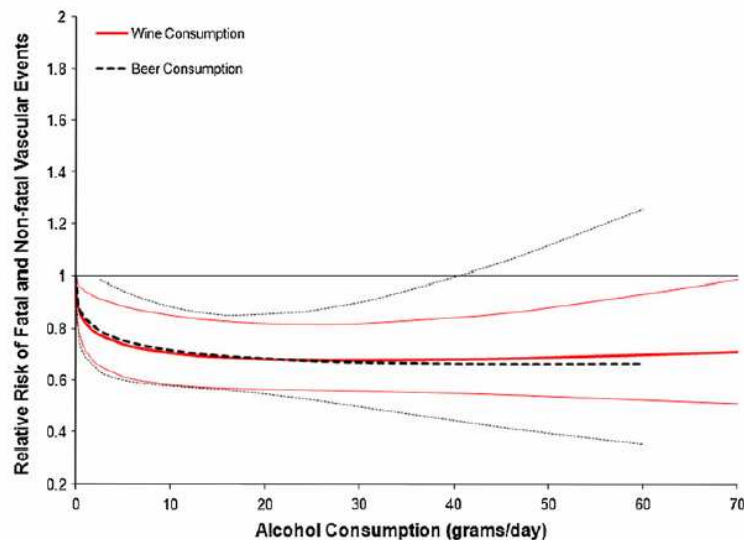
Las conclusiones sobre los efectos sobre la mortalidad total procedieron de 5 estudios y 55696 individuos que padecieron 11905 muertes. Como era de esperar, al igual que en las curvas que relacionan la supervivencia con cualquier tipo de consumo alcohólico, el beneficio máximo y el límite en el que aparecen los efectos nocivos se encontró con menores cuantías. La menor mortalidad se correspondió con 10 gramos al día, que suponía una reducción del 25%, y la protección retrocedió hasta la cifra de 41 gramos al día(303)

La evidencia con respecto a los efectos ejercidos sobre la mortalidad cardiovascular se derivó del análisis de seis estudios y de un total de 105196 individuos que sufrieron 2677 muertes. En este caso se volvió a describir una relación en curva en J, con el máximo beneficio en la cantidad de 24 gramos al día que producía una reducción de la mortalidad cardiovascular del 34% (303).

En cuanto a los efectos del consumo de cerveza, la evidencia disponible es menos consistente. Procedió de trece estudios y no se pudo valorar ni la mortalidad cardiovascular ni la global. Los eventos se vieron reducidos hasta consumos de 55 gramos al día, con un pico de reducción del riesgo relativo a los 43 gramos/día (RR = 0.58; 95% CI: 0.42–0.81).Realizando el metanálisis sólo con los estudios de casos y controles, el beneficio máximo apareció con 36 gramos al día, que otorgó una reducción de hasta el 60%(303).

Del análisis de 12 estudios que aportaban datos sobre ambas bebidas por separado, se pudo concluir que las curvas de eventos en función de cuantía de consumo se superponían (ilustración 63). El mayor beneficio de ambas se encontró con un consumo leve-moderado de 25g/día, que reducía los eventos en un 33%(303).

Ilustración 63: Riesgo relativo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en función del tipo de bebida consumida (303)



Leyenda: Las líneas rojas representan el riesgo relativo e intervalos de confianza al 95% de los bebedores de vino. Las líneas negras representan el riesgo relativo y los intervalos de confianza al 95% de los consumidores de cerveza.

En cuanto a las bebidas destiladas, los resultados de este metanálisis provinieron de 10 estudios que habían incluido a 136693 individuos y 4523 eventos. En este caso, la relación en curva en J no se evidenció para eventos fatales y no fatales, y los estudios sobre mortalidad cardiovascular o mortalidad total no se pudieron realizar por falta de disponibilidad de trabajos.

Los autores, en la discusión de la publicación, puntualizaron que el beneficio comparativo del vino y la cerveza se pudo deber a dos causas(303). Por un lado a unos efectos adicionales de los componentes polifenólicos que poseen tanto el vino como la cerveza y por otro, negando esto, simplemente a los diferentes tipos de patrón de consumo de alcohol que suelen ir ligados a cada bebida. Como se indica en el documento de la OMS, Global status report on alcohol and health. World Health Organization (66), el patrón de consumo regular y moderado, típico de la bebida consumida en las comidas, principalmente vino y cerveza, aporta menor riesgo que los patrones de consumo excesivo esporádico. Ninguna de las dos explicaciones se pueden excluir tras este metanálisis.

En cuanto al desarrollo de síndrome metabólico, Djoussé encontró que todas las bebidas alcohólicas resultaron protectoras cuando se consumían en cantidad superior a 7 a la semana(304). La reducción, comparada con una población de abstemios fue, con un intervalo de confianza del 95%, de 0.32 (0.14 - 0.73), 0.42 (0.23 - 0.77), 0.57 (0.30 -1.09), y 0.56 (0.36 - 0.88) para vino, cerveza, licores y más de un tipo a la vez respectivamente(304).

4.4.2. Tipos de bebidas alcohólicas, insuficiencia cardiaca y miocardiopatía dilatada.

En el estudio de Abranson, el primero prospectivo que analizó a nivel poblacional los efectos del consumo moderado de alcohol sobre el desarrollo de insuficiencia cardiaca, independientemente de los beneficios a nivel coronario, se valoró el efecto diferencial de las distintas bebidas alcohólicas (205). Se reclutó a 2235 individuos mayores de 65 que durante el seguimiento padecieron 281 episodios de primera descompensación de insuficiencia cardiaca. Además de identificar la cifra de 21 a 70 oz de alcohol al mes como aquella que proporcionaba la mayor reducción del riesgo, el autor apreció que esto ocurría por igual en las distintas bebidas. Bryson encontró que ninguna bebida se asoció más a insuficiencia cardiaca después de ajustarse por consumo total (ilustración 64).

Ilustración 64: Riesgo relativo de insuficiencia cardiaca en función del tipo de bebida consumida (205)

Type of Alcoholic Beverage	Level of Consumption in Past Month	RR (95% CI)*
Beer	None	1.00 (Referent)
	Any	0.77 (0.56-1.06)
Wine	None	1.00 (Referent)
	Any	0.77 (0.58-1.01)
Liquor	None	1.00 (Referent)
	Any	0.74 (0.55-0.99)

Leyenda: Beer=cerveza. Wine=vino. Liquor= Licor. None= nada. Any= consumo en alguna cantidad. RR=riesgo relativo (95%CI=intervalo de confianza). Datos ajustados por edad, sexo y antecedente de cardiopatía isquémica.

Entre los trabajos que compararon la prevalencia de alcoholismo en poblaciones con miocardiopatía dilatada con otras cohortes, existen escasas

referencias al posible efecto diferencial de las distintas bebidas. En el estudio de casos y controles de Komajda, que sirvió para identificar una mayor prevalencia de consumo alcohólico severo entre los pacientes con miocardiopatía dilatada que entre aquellos ingresados por otros motivos quirúrgicos, mostró que no existía ninguna bebida preponderante en la cohorte de miocardiopatía dilatada(13). El riesgo relativo del consumo excesivo de vino fue del 4,7 ($p < 0.0001$) y en el caso del resto de bebidas del 4,1 ($p < 0.0001$). Por lo tanto el autor, además de concluir que el consumo excesivo de alcohol se correlaciona con la miocardiopatía dilatada, defendió que esto era independiente del tipo de bebida ingerida. Estos datos chocaron con los obtenidos por Gillet, en un estudio similar que analizaba las diferencias en el consumo alcohólico en una población con cardiopatía isquémica y otra con miocardiopatía dilatada(14). En este trabajo el consumo excesivo de vino fue significativamente mayor en la miocardiopatía dilatada que en los pacientes coronarios (63 ± 57 vs 24 ± 22 gramos al día) pero esto no ocurrió en los casos de la cerveza y las bebidas destiladas. Esto estuvo probablemente en relación por haberse completado en Francia, donde el vino es la bebida alcohólica preponderante por antonomasia y las otras bebidas eran mucho menos frecuentemente conocidas. McKenna posteriormente, aunque abordó esta misma temática epidemiológica, no realizó esta distinción entre bebidas(5).

Entre los trabajos que analizaron los efectos a nivel ecocardiográfico en los alcohólicos asintomáticos, sólo se hizo diferenciación por tipo de bebida en los estudios de Manolio(25), Urbano Márquez (28) y Bertolet(19). En ninguno de ellos los tipos de bebida se correlacionó claramente con ningún evento o evolución. Manolio en el trabajo publicado en JACC en 1991 analizó la masa y dimensiones cardíacas de de una cohorte de 4491 individuos de la población de Frammingham(25). Los resultados indicaron que existía un aumento de masa proporcional a los gramos totales ingeridos en el género masculino pero no en el femenino. Cuando se analizó los resultados en función del tipo de bebida alcohólica se encontró que persistía en general una correlación positiva en ambos géneros, a excepción del caso de los licores que presentaban una correlación negativa en mujeres(25).

Entre los estudios que abordaron la historia natural y factores pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica tampoco existen análisis ni referencias a un posible efecto diferencial de las distintas bebidas espirituosas. Demakis(70), Guillo(55) y Prazak(72) no especificaron la distribución del consumo de sus poblaciones. Fauchier (56) y Gavazzi (17) indicaron que el consumo, además de ser de una cuantía superior a 80 gramos al día, fue fundamentalmente de vino y cerveza. Sin embargo, no se analizó en ninguno de los dos trabajos si una bebida u otra mostraba una mejor evolución o una menor afectación estructural o funcional.

CAPITULO 5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

“El vino anima a la confianza; convierte nuestras esperanzas en realidades, prepara al tímido para la lucha, aligera el paso de nuestras preocupaciones y nos conduce a la perfección.”(Horacio)

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1. Objetivo principal.

- Realizar una caracterización clínica y pronóstica de una cohorte actual de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica.

5.2. Objetivos secundarios.

1. Determinar si existen variables clínicas que diferencien la Miocardiopatía dilatada alcohólica de la Miocardiopatía dilatada idiopática.
2. Establecer si los individuos que padecen Miocardiopatía dilatada alcohólica presentan características específicas que les diferencien de los alcohólicos crónicos que no desarrollan cardiopatía.
3. Valorar si existe una correlación entre la cantidad de alcohol consumido y la afectación cardiaca.
4. Evaluar el pronóstico a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica.
5. Evaluar la evolución de la función ventricular en la Miocardiopatía dilatada alcohólica y la repercusión que esto tiene sobre el pronóstico de la enfermedad.
6. Identificar factores predictores de pronóstico y de evolución de la fracción de eyección en la Miocardiopatía dilatada alcohólica.
7. Evaluar la repercusión que tienen los diferentes patrones de consumo alcohólico; abstinencia, consumo moderado y consumo excesivo sobre el pronóstico de la enfermedad y de la función ventricular.
8. Establecer si la Miocardiopatía dilatada alcohólica tiene una evolución diferente que la Miocardiopatía dilatada idiopática

CAPITULO 6. HIPOTESIS

“Los enemigos del vino son los que no lo conocen.”

(Dr. Sellier)

6. HIPOTESIS

6.1. Hipótesis conceptual.

La Miocardiopatía dilatada alcohólica presenta una supervivencia libre de trasplante cardiaco diferente a la de la Miocardiopatía dilatada de origen idiopático y existen factores pronósticos que pueden predecir su evolución.

Los pacientes alcohólicos que desarrollan Miocardiopatía dilatada alcohólica tienen unos rasgos clínicos que los diferencian de aquellos alcohólicos que no desarrollan la cardiopatía.

6.2. Hipótesis operativas.

1. Existen variables clínicas y comorbilidades que se asocian con mayor frecuencia a la Miocardiopatía dilatada alcohólica que a la Miocardiopatía dilatada idiopática.
2. Existen características clínicas que diferencian a los alcohólicos que desarrollan Miocardiopatía dilatada alcohólica de los que no la desarrollan.
3. No existe una correlación directa entre la cantidad de alcohol consumido y el deterioro de la función miocárdica.
4. Existen factores predictores de evolución en la Miocardiopatía dilatada idiopática.
5. La mejora de la fracción de eyección tiene un impacto positivo sobre el pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica.
6. Existen factores predictores de la evolución de la fracción de eyección en la Miocardiopatía dilatada idiopática.

7. El consumo moderado de alcohol, y no sólo la abstinencia, se asocia a una mejora del pronóstico en la Miocardopatía dilatada alcohólica.
8. La supervivencia libre de trasplante cardiaco de la Miocardopatía dilatada alcohólica es superior a la Miocardopatía dilatada idiopática.

CAPITULO 7. MATERIAL Y MÉTODOS

“El grado de civilización de un pueblo es siempre proporcional a la calidad y cantidad de los vinos que consume.”(J. Babrius)

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Población.

Se incluyó en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de Miocardiopatía alcohólica, que fueron evaluados por primera vez entre enero de 1993 y diciembre de 2011 en la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante cardíaco del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid, España).

La investigación fue aprobada por los comités éticos de la institución, en total cumplimiento de los principios de la declaración de Helsinki.

El criterio general de inclusión de pacientes en el estudio era la presencia de una Miocardiopatía dilatada idiopática asociada a un consumo excesivo de alcohol.

La miocardiopatía dilatada se definió por un diámetro telediastólico mayor de 33 mm/m² en varones y de 32mm/m en mujeres, asociado a disfunción ventricular izquierda, definida como una fracción de eyección menor al 50%. Para que fuera considerada idiopática los pacientes no debían presentar: 1) infarto de miocardio previo, 2) enfermedad coronaria significativa (estenosis mayor del 50% en 2 arterias coronarias mayores, o aisladamente en el tronco común izquierdo o en la descendente anterior), 3) historia de hipertensión arterial severa, 4) enfermedad valvular primaria severa. El consumo de alcohol excesivo fue definido como tal si el paciente reconocía una ingesta diaria de alcohol superior a 80 gramos al día durante al menos 5 años. Para mantener una posible causalidad o vínculo temporal, este consumo debía haberse mantenido hasta al menos los 3 meses previos al diagnóstico de la miocardiopatía dilatada.

Posteriormente, para conseguir una cohorte control de pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática, apta para hacer comparaciones fiables, se seleccionaron por cada caso de Miocardiopatía alcohólica, dos pacientes con la forma idiopática no asociada a alcohol. Ambos reclutados en el mismo mes y departamento clínico (consultas u hospitalización). De este modo, se pretendía

minimizar las diferencias entre las poblaciones a nivel de los fármacos recibidos y dispositivos implantados además de promover que los pacientes partieran de una similar situación clínica inicial.

7.2. Métodos

La valoración inicial de todos los pacientes consistió en al menos una exploración física, una analítica con hemograma y bioquímica con iones y parámetros de valoración de función renal y hepática, un electrocardiograma y un ecocardiograma o una técnica de imagen que demostrara la dilatación y disfunción ventricular (ventriculografía isotópica o con contraste radiológico). Estudios adicionales como la resonancia magnética, el holter-ECG de 24 horas, el test de 6 minutos, la ergometría con consumo de oxígeno, el cateterismo derecho y el estudio electrofisiológico, fueron realizados solamente si tenían indicación y su cardiólogo lo consideraba oportuno. Del mismo modo, durante la fase de seguimiento, nuevos test invasivos y/o con fines pronósticos fueron indicados en caso de considerarse necesarios. La angiografía coronaria para descartar cardiopatía isquémica fue realizada en todos los casos, a excepción de tres pacientes. Dos pacientes tuvieron una TAC de coronarias informado como normal y el tercero se trataba de un paciente joven, sin factores de riesgo coronario ni historia de angina que completó una ergometría sin signos de isquemia.

Durante el seguimiento, los pacientes recibieron los tratamientos disponibles e indicados según las guías de actuación clínica para la Miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca vigentes en cada momento. La abstinencia alcohólica fue recomendada a todos los pacientes. En función de su actitud al respecto, los pacientes se clasificaron en abstinentes si dejaron de beber alcohol completamente, y no abstinentes si continuaron bebiendo. Estos últimos se subclasificaron en consumidores moderados de alcohol si redujeron su ingesta por debajo de 80 gramos al día, y en consumidores excesivos si continuaron bebiendo por encima de esta cantidad.

El estudio comenzó después de completar la evaluación inicial y terminó con la última visita realizada o con la muerte o trasplante cardiaco de cada individuo.

Todos los pacientes fueron regularmente evaluados y seguidos en nuestro centro al menos una vez al año. La última información del estado del paciente se obtuvo revisando su historia clínica, o mediante llamada telefónica al paciente o a su médico de remitente en septiembre de 2012.

Los eventos mayores considerados en ambos grupos fueron muerte y trasplante cardiaco. En la cohorte de Miocardiopatía alcohólica se analizaron también los casos de muerte súbita recuperada y las descargas apropiadas en los casos de implante de desfibrilador automático. Los fallecimientos a su vez fueron clasificados en 1) progresión de insuficiencia cardiaca, 2) muerte súbita y 3) de origen no cardiaco.

En el grupo con Miocardiopatía alcohólica se analizó también el grado de recuperación de la FEVI y de la clase funcional NYHA al final del seguimiento. Se definió una variable denominada “recuperación cardiaca substancial” como un aumento de la fracción de eyección por encima del 40%, con un incremento absoluto de al menos 10 unidades porcentuales. (Por ejemplo se considera como tal una FEVI final del 45% si se partía de una FEVI inicial del 35%, y en cambio no se admitía esta definición si presentaba una FEVI inicial del 38% y no aumentaba 10 unidades o si la FEVI final era < 40%, aunque el ascenso hubiera sido mayor de 10 unidades porcentuales).

7.3. Análisis estadístico.

Las variables categóricas fueron presentadas en forma de porcentaje o proporción y posteriormente comparadas usando el Test de Chi-cuadrado.

Las variables continuas inicialmente fueron sometidas a un test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la existencia de una distribución normal. Las variables que cumplían una distribución normal fueron expresadas en forma de media±desviación estandar, las que no se distribuyeron así se presentaron en forma de mediana con rangos intercuartílicos.

Para el análisis estadístico de estas variables se empleó los test de t-student y el no paramétrico de Mann-Whitney para las comparaciones entre dos grupos. El test de ANOVA (análisis de varianza) y de Tukey se reservó para los casos de comparaciones entre tres grupos.

Las curvas de supervivencia libre de eventos (muerte o trasplante cardiaco) se calcularon por el método de Kaplan-Meier, mientras que la comparación entre ellas se completó con el test de Log-rank.

Para detectar predictores de eventos, inicialmente se realizó un análisis univariado de todas las variables clínicas, analíticas, hemodinámicas y electro/ecocardiográficas presentes en la primera visita médica.

Todas aquellas que tuvieron diferencias en el análisis univariado con $p \leq 0.05$ se unieron a otras que se consideraron clínicamente relevantes, como la edad, el diámetro diastólico inicial, la fracción de eyección inicial y el tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina y diuréticos para entrar en un modelo logístico de regresión (stepwise logistic regresión) con el objetivo de identificar predictores independientes de pronóstico. Los datos desprendidos del test de 6 minutos, del consumo de oxígeno y del cateterismo derecho no fueron incluidos en el análisis multivariado al estar disponibles en <50% de los sujetos.

La validación del modelo predictivo tuvo dos componentes: calibración y discriminación. La calibración (grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada), fue calculada utilizando los estadísticos propuestos por Lemeshow y Hosmer y la discriminación (grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no), calculando el área bajo la curva ROC.

La prueba de Hosmer- Lemeshow es igualmente útil para validar en una base de datos externa de los modelos logísticos ya creados. Cuanto menor sea el valor del estadístico, mejor calibra el modelo. Un valor de $p < 0.05$ indica que el modelo se ajusta bien los datos y, por lo tanto, predice bien la probabilidad de evento de los pacientes. La capacidad de discriminación se ha analizado mediante el cálculo del valor del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). Cuanto más se acerque a 1 mejor será el estadístico C de discriminación.

Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS package, version 15.0 (SPSS package Inc., Chicago, Illinois)

CAPITULO 8. RESULTADOS

“El vino que se bebe con medida, jamás fue causa de daño.”(Miguel de Cervantes)

8. RESULTADOS

8.1 Características de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica

La cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica estuvo compuesta por un total de 94 pacientes, 93 de ellos varones, con una edad media de 49.6 ± 10 años. Las características clínicas, hemodinámicas y electro/ecocardiográficas que presentaban en la valoración clínica inicial se muestran en la tabla 9.

Los pacientes, en ese momento, reconocieron haber consumido una promedio de 136 ± 64 gramos de alcohol al día durante un periodo de 23 ± 12 años. El 46% lo situó en una media de 80-120 g/día, el 20% de 120-160 gramos al día y el 34% de más de 160 g/día. En un 76% de los casos los productos fueron destilados, en un 67% cerveza y en un 43% vino (Ilustración 65). El consumo combinado de destilados con vino o cerveza (67%) fue más habitual que el aislado de cualquiera de bebidas espirituosas por separado: destilados (16%), vino o cerveza (20%). Después de la evaluación inicial, el 63% de los pacientes aseguraron cumplir abstinencia, el 32% haber reducido su consumo por debajo de 80g/día y solamente 5 pacientes reconocieron seguir bebiendo cantidades excesivas por encima de 80 gramos al día (ilustración 66).

Ilustración 65: Distribución de bebidas alcohólicas consumidas por la población de Miocardopatía dilatada alcohólica

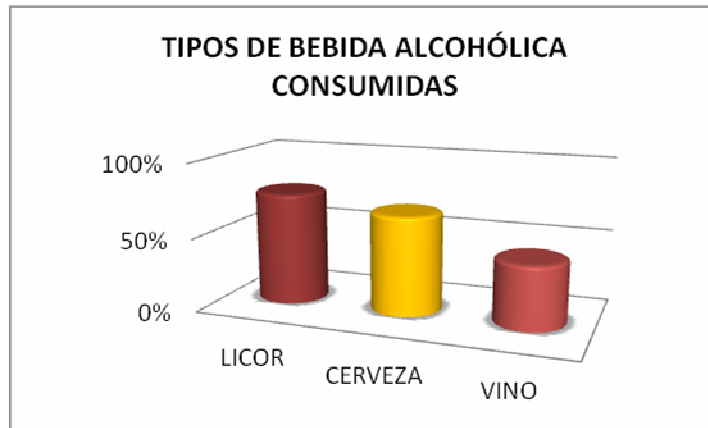


Ilustración 66: Actitud alcohólica tras el inicio del seguimiento por la población de Miocardopatía dilatada alcohólica

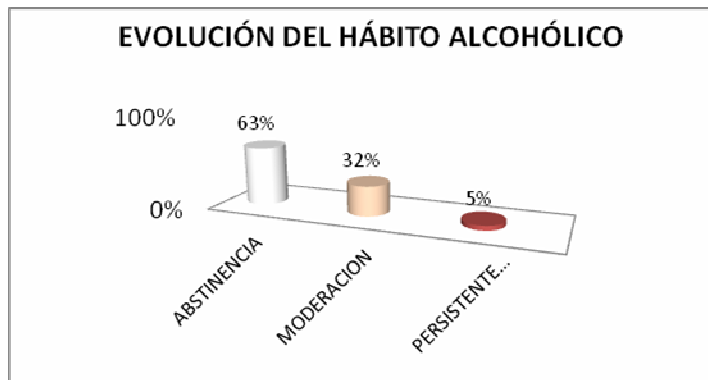


Tabla 9: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohortes completas de Miocardiopatía dilatada alcohólica

	Miocardiopatía alcohólica (n= 94)
Edad media (años)	49.6±10
Edad de inicio de los síntomas (año)	46±10
Tiempo de evolución de los síntomas (años)	2.7±4
Sexo (%)	
Varón	99
Mujer	1
Clase funcional de la NYHA	
I (%)	7
II (%)	26
III (%)	37
IV (%)	30
Comorbilidades, n (%)	
Hipertension (%)	36
Dislipemia (%)	30
Diabetes (%)	23
Tabaquismo (%)	50
Indice de masa corporal (Kg/m ²)	28,3±5
EPOC (%)	31
269	

	Miocardiopatía alcoholica (n= 94)
Nefropatía (%)	7
Constantes	
TA sistólica (mmHg)	120±20
TA diastólica (mmHg)	78±16
Frecuencia cardiaca	92±25
Analisis sanguineo	
Hemoglobina (gr/dl)	14.3±1
Creatinina (mg/dl)	1.2±0.3
Bilirrubina (mg/dl)	1.9±3.3
ALAT (U/L)	88±229
ASAT (U/L)	88±98
ECG	
Ritmo sinusal (%)	66
Fibrilación auricular (%)	34
QRS > 120mm (%)	37
Ecocardiografía	
FEVI (%)	26±9
Cateterismo derecho*	
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	47±8
	Miocardiopatía alcoholica (n= 94)

Presión diastólicapulmonar (mmHg)	24±11
Presión media pulmonar (mmHg)	33±13
Presion capilar pulmonar (mmHg)	23+/-12
Gasto cardiaco (l/min)	4±1.2
Indice cardiaco (l/min/m2)	2.2±0.5
Test de esfuerzo	
Test de 6 minutos † (metros)	367±74
Consumo de oxígeno‡ (l/min/m2)	15±6
Tratamiento, n (%)	
Digoxina (%)	48
Diureticos del asa (%)	76
Espironolactona/Eplerenona (%)	49
Betabloqueantes (%)	60
IECA o ARAII (%)	92
Amiodarona (%)	20
DAI (%)	32
Resincronizador (%)	18

* 39 pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica fueron sometidos a cateterismo derecho.

† 31 pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica fueron sometidos al test de 6 minutos.

‡ 27 pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica fueron sometidos a ergometría con consumo de oxígenos

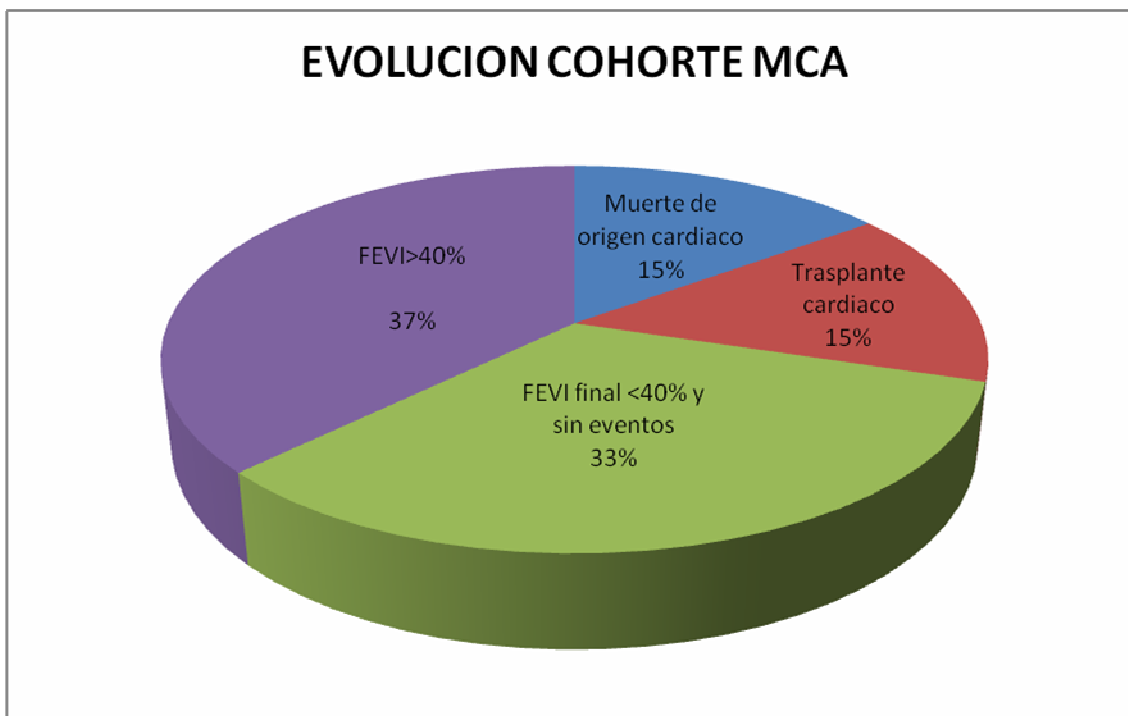
En 61 pacientes se hizo una anamnesis dirigida a identificar posibles antecedentes familiares de Miocardiopatía dilatada. Se realizaron 112 ecocardiogramas a familiares de 61 pacientes, encontrándose 15 casos de Miocardiopatía dilatada. Siete de ellos se encontraron en 3 familias. Así, en 11 de las 61 familias (18%) existió al menos otro miembro con esta cardiopatía. En 3 de los 15 casos se asoció a un consumo excesivo de alcohol. Un individuo tuvo un familiar que sufrió Muerte súbita con ≤ 50 años y 7 a una edad >50 años. Uno de estos consumía alcohol excesivamente.

8.2 Eventos acontecidos en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica

Durante una mediana de seguimiento de 59 meses (rango intercuartilico: 25-107), 17 individuos con Miocardiopatía alcohólica (18%) fallecieron: 6 de insuficiencia cardiaca progresiva, 8 de muerte súbita y 3 de causas no cardiacas (cáncer de pulmón, biliar y de colon). 14 pacientes (15%) fueron sometidos a trasplante cardiaco y 4 individuos (5%) fueron resucitados de un episodio de muerte súbita por fibrilación ventricular documentada. A 32 pacientes se les implantó un desfibrilador automático, 9 de los cuales recibieron terapias apropiadas. Al final del periodo de seguimiento, 39 pacientes (41%) alcanzaron una FEVI $\geq 40\%$ y 58 (62%) una grado funcional I-II de la NYHA.

La ilustración 67 muestra gráficamente, y de forma resumida, la evolución que mostraron los pacientes con Miocardiopatía alcohólica durante el periodo de seguimiento.

Ilustración 67: Evolución resumida de la evolución de los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica



8.3. Factores predictores de eventos cardiovasculares mayores: Muerte cardíaca o trasplante cardíaco

Las características de los pacientes en función de los eventos cardíacos mayores (muerte de origen cardiovascular o trasplante cardíaco, n=31) se muestran en la tabla 10. El análisis univariado de las mismas identificó que las cifras de tensión arterial reducidas en la primera visita, la ausencia de tratamiento con betabloqueantes, el tratamiento con digoxina, la fibrilación auricular y un QRS mayor de 120ms fueron significativamente más frecuentes entre los individuos que padecieron eventos. Cerca de alcanzar significación estadística se encontraron el aumento de los diámetros ventriculares, la reducción de la distancia recorrida en el test de 6 minutos y el empleo de diuréticos para el control de los síntomas congestivos. Ni el consumo medio de

alcohol previo al inicio del seguimiento, ni la duración del abuso ni el tipo de bebida ingerida se asoció con los eventos mayores.

Tabla 10: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de evento combinado muerte cardiaca o trasplante

	Muerte cardiaca o trasplante cardiaco (n=31)	No Muerte cardiaca ni trasplante cardiaco (n=63)	Valor de P
Edad media (años)	52±8	49±11	0.1
Sexo, (%)			0.1
Masculino	96	100	
Femenino	4	0	
Clase funcional NYHA (%)			0.8
I (%)	7	6	
II (%)	21	28	
III (%)	43	35	
IV (%)	29	31	
Comorbilidades			
Hipertension (%)	25	41	0.1
Dislipemia (%)	21	33	0.2
Diabetes (%)	25	23	0.8
Tabaquismo (%)	50	50	0.4
EPOC (%)	39	27	0.2
Nefropatia (%)	11	6	0.4
Tension arterial y frecuencia cardiaca			
Tension arterial sistólica (mmHg)	108±15	124±20	<0.01
Tension arterial diastólica (mmHg)	71±12	80±16	0.01

	Muerte cardiaca o trasplante cardiaco (n=31)	No Muerte cardiaca ni trasplante cardiaco (n=63)	Valor de P
Frecuencia cardiac (latidos por minuto)	90/-23	92±26	0.8
Analisis sanguineos			
Hb (g/dl)	14±1.3	15±1.5	0.4
Cr (mg/dl)	1.3±0.3	1.2±0.4	0.1
Sodio (mg/dl)	137±3	137±5	0.9
Bilirrubina (mg/dl)	1.6±1	2.1±4	0.6
ALAT (U/L)	122±392	73±108	0.4
ASAT (U/L)	34±30	63±112	0.3
GGT (U/L)	137±140	162±289	0.7
ECG			
Ritmo sinusal (%)	43	76	0.002
Fibrilacion auricular (%)	57	24	0.002
QRS duracion (ms)	124±25	106±30	0.03
QRS>120mm (%)	61	27	0.002
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	71±12	67±8	0.1
Diámetro telesistólico (mm)	60±12	56±9	0.07
Fraccion de eyección inicial (%)	25±9	27±9	0.3
Cateterismo derecho *			
PSAP (mmHg)	48±20	46±16	0.7
PDAP (mmHg)	24±10	24±11	0.9

PMAP (mmHg)	34±15	32±13	0.7
	Muerte cardiaca o trasplante cardiaco (n=31)	No Muerte cardiaca ni trasplante cardiaco (n=63)	Valor de P
PCP (mmHg)	25±13	23±11	0.7
Gasto cardiaco (l/ min)	3.8±1	4.4±1.4	0.2
Indice cardiaco (l/ min/ m2)	2.2±0.4	2.3±0.6	0.6
Test de esfuerzo			
Test 6-Minutos † (metros)	338±81	386±65	0.07
Consumo máximo de oxígeno ‡ (l/Kg/min)	12±3	17±7	0.08
Evolución			
FEVI final (>40%) (%)	0	61	<0.01
Recuperación Substantial (%)	0	53	<0.01
Final NYHA I-II (%)	7	85	<0.01
Consumo alcohólico			
Duración de alcoholismo (años)	22±10	24±13	0.5
Consumo medio de alcohol (gr/día)	124±47	141±70	0.3
Consumo medio, grupos			0.9
<120g/día (%)	54	49	
120-160gr/día (%)	19	23	
>160gr/día (%)	27	29	
Tipos de bebida			
Licor (%)	76	80	0.6
Solo Licor (%)	20	14	0.6
Solo cerveza o vino (%)	24	32	0.6
Cerveza o vino (%)	56	54	0.6

Cerveza y vino (%)	24	20	0.6
	Muerte cardiaca o trasplante cardiaco (n=31)	No Muerte cardiaca ni trasplante cardiaco (n=63)	Valor de P
Hábito alcohólico tras visita inicial.			0.4
Abstinencia alcohólica (%)	61	64	
Moderación /persistencia consumo(%)	39	36	
Tratamiento			
IECA o ARaII (%)	82	94	0.07
Digoxina (%)	70	38	<0.01
Diureticos ASA (%)	89	71	0.06
Espironolactona/Eplerenona (%)	48	49	0.9
Betabloqueantes (%)	35	70	0.002
Amiodarona (%)	30	15	0.1
DAI (%)	25	38	0.2
Resincronizador (%)	14	20	0.5

Legenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA

* 19 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos mayores (61%) 20 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos (32%) fueron sometidos a cateterismo derecho.

† 13 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos mayores (42%) y 18 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos (28%) realizaron test de 6 minutos.

‡10 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos mayores (32%) y 17 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos (27%) fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

La fibrilación auricular, la ausencia de tratamiento con betabloqueantes y un QRS mayor de 120ms mantuvieron su significación tras realizar un análisis multivariado y fueron considerados predictores independientes de eventos

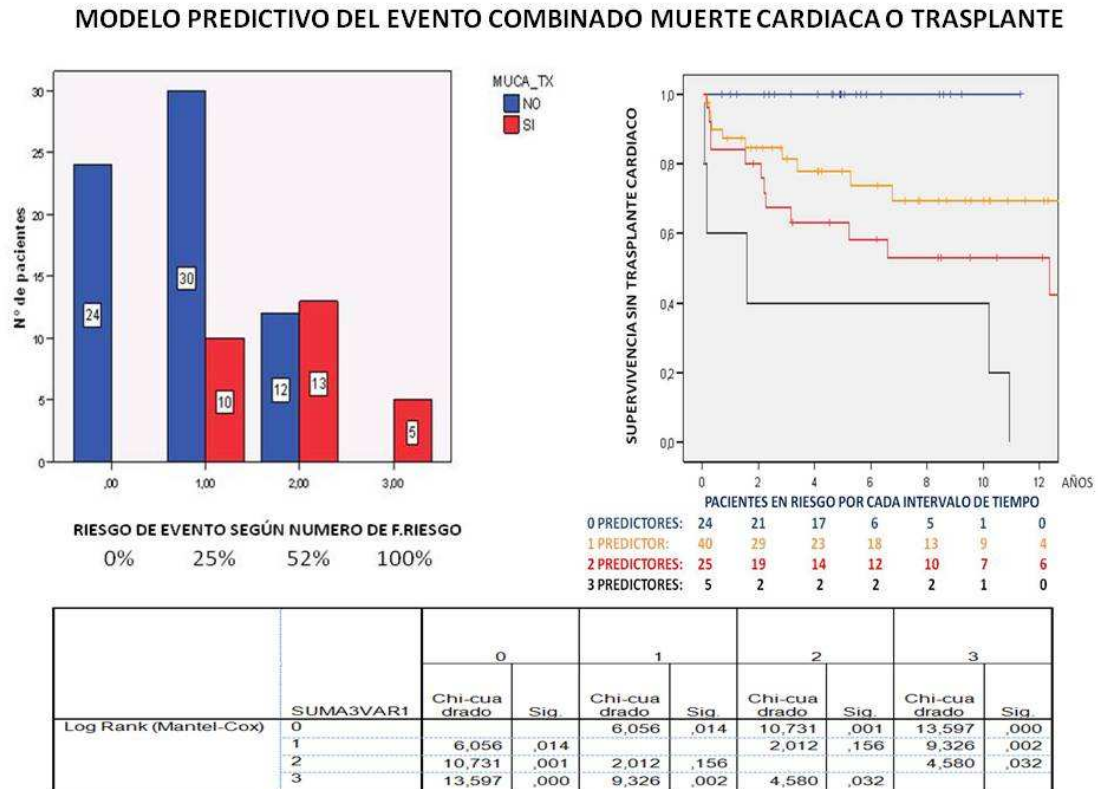
(tabla 11). La probabilidad de evento fue proporcional al número de predictores que tuvieron los pacientes (ilustración 68). Aquellos individuos con 0, 1, 2 o 3 factores tuvieron un 0, 25, 52 y 100% de eventos respectivamente. La supervivencia libre de trasplante cardiaco a 1, 3, 5 y 10 años para los que poseían 1 factor de riesgo fue de 97 ± 2 , 95 ± 3 , 90 ± 5 y $84\pm 6\%$. Para los que tenían 2 factores: 84 ± 7 , 67 ± 9 , 63 ± 10 y $53\pm 10\%$ y 60 ± 22 , 40 ± 22 , 40 ± 22 y 40 ± 22 para los que presentaban 3 respectivamente. Aquellos sin factores de riesgo no sufrieron ningún evento durante el seguimiento (ilustración 68).

Tabla 11: Analisis multivariado de variables relacionadas con la mortalidad cardiológica o trasplante cardiaco

	Análisis multivariante		
	RR	95% IC	p
QRS\geq120	6.6	2.01 – 21.2	0.004
Si/No			
Fibrilación auricular			
Si/No	8.3	2.4 – 27.9	0,001
Tto. Betabloqueantes			
Si/No	0.2	0.06 – 0.742	0.07

Leyenda: Variables introducidas en el análisis multivariado: Edad (5años-unidad de cambio), Fracción de eyección (5Unidades-unidad de cambio, diámetro diastólico (5mm-unidad de cambio), Fibrilación auricular, QRS $>$ 120, abstinencia durante el seguimiento, tratamiento con betabloqueantes, IECAo ARAll, digoxina o diuréticos del asa.

Ilustración 68: Modelo predictivo del evento muerte cardiológica o trasplante cardiaco de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica

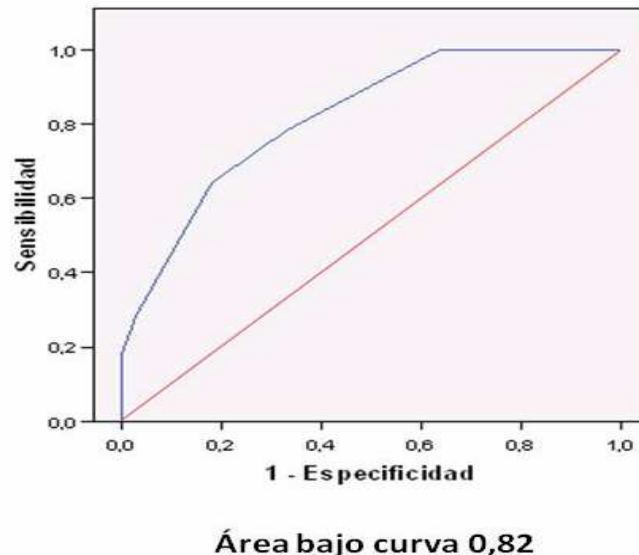


Leyenda: Arriba-Izda: Número de pacientes que sufren muerte cardiológica o trasplante cardiaco en función del número de factores de riesgo que presentan (fibrilación auricular, QRS>120mseg, ausencia de tratamiento con betabloqueantes). Debajo el riesgo estimado considerando el mismo peso específico para cada factor de riesgo. Arriba-Dcha: Supervivencia libre de trasplante cardiaco en función del número de predictores de riesgo. Abajo: Log Rank test de la supervivencia libre de trasplante de las cuatro poblaciones en función del número de predictores de riesgo: 0, 1,2,3.

Con estas variables la probabilidad de muerte o trasplante se puede estimar mediante la siguiente formula matematica de prediccion: $\frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}$, siendo $Z = -3.3 + 1.9 (\text{QRS} > 120; \text{si}=1, \text{no}=0) + 2.1 (\text{fibrilación auricular}; \text{si}=1, \text{no}=0) + 1.6 (\text{ausencia de betabloqueantes}; \text{si}=1, \text{no}=0)$

La bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 2.2 ($p=0.81$), para el modelo global. El modelo presenta una capacidad predictiva del 82% que es el área bajo la curva ROC. ($C=0.82$ (IC95% 0.73 – 0.90) $p<0.001$) (ilustración 69).

Ilustración 69: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte cardiológica Trasplante cardiaco



Curva COR de validación del modelo predictivo usando los riesgo relativos específicos de cada uno de los factores de riesgo según el modelo logístico que identifica una Probabilidad de Muerte o trasplante cardiaco de un paciente mediante la fórmula: $Z = -3.3 + 1.9 (\text{QRS} > 120; \text{si}=1, \text{no}=0) + 2.1 (\text{fibrilación auricular}; \text{si}=1, \text{no}=0) - 1.6 (\text{betabloqueantes}; \text{si}=1, \text{no}=0)$

Al final del seguimiento, ningún paciente con fracción de eyección $\geq 40\%$ había sufrido un evento mayor (muerte o trasplante). Por su parte, el grado funcional I-II de la NYHA seleccionó a una población con mejor pronóstico (tabla 10).

8.4 Pronóstico de los pacientes con Miocardiopatía alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento

Para estudiar el pronóstico de la población de Miocardiopatía alcohólica en función de la actitud seguida con el consumo alcohólico se dividió a la cohorte en tres subgrupos. 59 pacientes cumplieron abstinencia, 30 redujeron el consumo por debajo de 80g/día y 5 mantuvieron un consumo excesivo. A pesar de que el límite para ser considerado bebedor moderado fue de <80gramos al

día, la gran mayoría de individuos de este grupo reconocieron consumos muy inferiores a esta cifra, pero difíciles de cuantificar en la consulta.

Entre estos grupos, al inicio del seguimiento no existieron diferencias significativas entre las principales variables analizadas, a excepción de una prevalencia más elevada de $QRS \geq 120$ milisegundos entre los abstinentes (tablas 12 y 13).

El pronóstico de los pacientes que cumplieron abstinencia alcohólica completa no fue diferente del de aquellos que continuaron bebiendo (tabla 12).

Al comparar por separado a las tres poblaciones no se apreciaron diferencias significativas en ninguno de los eventos estudiados, a excepción del evento combinado (muerte-trasplante-muerte súbita recuperada). En este caso se observó una incidencia mayor entre los bebedores persistentemente abusivos (tabla 13).

Cuando se comparó la evolución de abstinentes y bebedores moderados se comprobó que estos dos tipos de pacientes siguieron una similar evolución clínica (ilustración 70). La supervivencia libre de trasplante cardiaco de los abstinentes no fue diferente de la aquellos que redujeron la ingesta a ≤ 80 gramos al día ($p=0.2$) (ilustración 79). La población de bebedores moderados tuvo una supervivencia libre de trasplante de 97 ± 3 , 89 ± 6 , 85 ± 7 y $79 \pm 8\%$ y la cohorte de Miocardiopatía alcohólica con abstinencia completa de 85 ± 5 , 77 ± 6 , 72 ± 6 y $62 \pm 8\%$ a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente. No se apreciaron diferencias en ninguno del resto de eventos analizados (ilustración 70).

Tabla 12: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia y no abstinencia)

	ABSTINENTES (n=59)	NO- ABSTINENTES (n=35)	Valor de P
Edad media (años)	51±9	47±11	0.09
Consumo medio alcohol diario (gr/día)	133±70	142±56	0.5
Duración de alcoholismo (años)	26±12	19±21	0.1
Sexo (%)			0.4
Masculino	98,3%	100%	
Femenino	1,7%	0%	
Clase funcional NYHA (%)			0.5
I-II	30	37	
III-IV	70	63	
Comorbilidades			
Hipertension (%)	37	34	0.8
Dislipemia (%)	30	28	0.8
Diabetes (%)	22	26	0.7
Fumador (%)	41	35	0.1
Indice de masa corporal (Kg/m ²)	28±5	28±5	0.9
EPOC (%)	29	34	0.6
Nefropatia (%)	5	11	0.2
Tension arterial sistólica (mmHg)	120±21	119±19	0.8
	ABSTINENTES	NO- ABSTINENTES	Valor

	(n=59)	(n=35)	P
Tension arterial diastólica (mmHg)	78±15	76±16	0.6
Frecuencia cardiaca (latido/minuto)	89±24	95±26	0.3
Analisis sanguineos			
Hb (g/dl)	14±1	15±1	0.5
Na (mg/dl)	137±4.5	137±4	0.6
Cr (mg/dl)	1.2±0.3	1.3±0.4	0.1
Bb (mg/dl)	2.1±4	1.5±1	0.5
ALAT (U/L)	55±83	152±54	0.1
ASAT (U/L)	48±83	69±120	0.4
GGT (U/L)	162±298	140±111	0.7
ECG			
Ritmo sinusal (%)	65	63	0.8
Fibrilacion auricular (%)	35	37	0.8
QRS duracion (ms)	116±32	104±23	0.06
QRS>120mm (%)	47	23	0.02
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	68±9	68±10	0.8
Diámetro telesistólico (mm)	58±10	56±10	0.2
Fraccion de eyección inicial (%)	26±8	27±10	0.7
Fracción de eyección final (%)	37±15	32±15	0.1
Cateterismo derecho*			
PSAP (mmHg)	47±20	47±15	0.97

	ABSTINENTES (n=59)	NO-ABSTINENTES (n=35)	Valor P
PDAP (mmHg)	24±11	25±10	0.8
PMAP (mmHg)	33±15	31±13	0.7
PCP (mmHg)	24±13	24±12	0.97
Gasto cardiaco (l/min)	4±1.5	4±0.5	0.8
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2.2±0.6	2.2±0.3	0.8
Test de esfuerzo			
Test 6-Minutos† (metros)	364±65	375±98	0.7
Consumo máximo de oxígeno ‡ (l/Kg/min)	15±6	16±8	0.7
Consumo de alcohol al día			0.6
<120 g/día (%)	53	46	
120-160g/día (%)	23	20	
>160 g/día (%)	25	34	
Tipos de bebida			
Licor (%)	80	76	0.6
Sólo Licor (%)	16	15	0.8
Sólo cerveza o vino (%)	19	23	0.6
Cerveza o vino (%)	53	59	0.8
Tratamiento			
Digoxina (%)	45	53	0.4
Diureticos del ASA(%)	74	79	0.6
Espironolactona (%)	47	53	0.5
	ABSTINENTES	NO-	Valor

	(n=59)	ABSTINENTES (n=35)	P
Betabloqueantes (%)	58	59	0.9
IECA o ARAII (%)	91	94	0.8
Amiodarona (%)	15	26	0.2
DAI (%)	35	31	0.6
Eventos (%)			
Mortalidad	19	14	0.6
Trasplante cardiaco	15	14	0.9
MSR-Terapia de DAI	10	14	0.5
Mortalidad-Trasplante	34	31	0.8
Mortalidad cardiaca-Trasplante	29	31	0.8
Mortalidad-Trasplante-MSR	34	40	0.5
Mejora substancial de la fracción de eyección	41	31	0.4
Mejora a NYHA (I-II)	41	28	0.2

Leyenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA

* 26 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 13 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo fueron sometidos a cateterismo derecho.

† 22 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 9 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo realizaron test de 6 minutos.

‡ 19 ACM pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 8 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

Tabla 13: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia, consumo moderado, consumo excesivo de >80g/día)

Variable	ABSTINENTE S (n= 59)	CONSUMIDORE S MODERADOS (n=30)	CONSUMO PERSISTENT E EXCESIVO (n=5)	Valor r P
Edad media (años)	51±9	47±11	48±8	0.2
Sexo (%)				0.7
Masculino	98%	100%	100%	
Femenino	2%	0%	0%	
Clase funcional NYHA , (%)				0.01
I-II	30	43	0	
III-IV	70	57	100	
Comorbilidades				
Hipertensión, (%)	37	37	20	0.7
Dislipemia, (%)	30	33	0	0.3
Diabetes, (%)	22	27	20	0.9
Fumador, (%)	41	70	40	0.1
Indice de masa coroporal, kg/m ²	28±5	28±5	29±8	0.96
EPOC, (%)	29	34	40	0.8
Nefropatía, (%)	5	13	0	0.3
Constantes en visita inicial				
Tension arterial sistólica (mmHg)	120±21	121±19	116±15	0.4
Tension arterial diastólica (mmH	78±15	78±16	70±18	0.6

g)				
Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	CONSUMO PERSISTENTE E EXCESIVO (n=5)	Valor P
Frecuencia (latidos/minuto)	89±24	92±21	112±43	0.2
Analisis sanguineos				
Hb (g/dl)	14±1	15±1	15±1	0.8
Na (mg/dl)	137±4.5	137±4	140±1.7	0.3
Cr (mg/dl)	1.2±0.3	1.4±0.4	1.1±0.1	0.1
Bb (mg/dl)	2.1±4	1.5±1	2.2±1	0.8
ALAT (U/L)	55±83	86±119	464±878	0.02
ASAT (U/L)	48±83	71±127	59±70	0.7
GGT (U/L)	162±298	122±104	245±107	0.7
Tratamiento				
Digoxina (%)	45	53	50	0.7
Diureticos del ASA (%)	74	77	100	0.5
Espironolactona (%)	47	53	50	0.8
Betabloqueantes (%)	58	63	25	0.3
IECA o ARAlI(%)	91	84	100	0.5
Amiodarona (%)	15	23	50	0.2
DAI (%)	36	33	20	0.8
Resincronizador (%)	19	17	0	
ECG				

Ritmo sinusal (%)	65	63	60	0.95
Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	CONSUMO PERSISTENTE EXCESIVO (n=5)	Valor P
Fibrilación auricular, (%)	35	37	40	0.95
QRS duración, (ms)	116±32	101±21	122±27	0.06
QRS>120mm, (%)	47	20	40	0.04
Ecocardiograma				
Diámetro telediastólico (mm)	68±9	69±10	61±5	0.2
Diámetro telesistólico (mm)	58±10	57±9	48±9	0.2
Fracción de eyección inicial, (%)	26±8	26±10	27±11	0.9
Fracción de eyección final, (%)	37±15	34±15	21±4	0.05
Cateterismo derecho*				
PSAP (mmHg)	47±20	43±15	55	0.9
PDAP (mmHg)	24±11	24±10	30	0.9
PMAP (mmHg)	33±15	31±13	-	0.7
PCP (mmHg)	24±13	24±12	-	1
Gasto cardíaco (l / min)	4±1.5	4±0.6	4	1
Índice cardíaco (l / min / m ²)	2.2±0.6	2.2±0.3	1.8	0.7
Test de esfuerzo				
Test 6-Minutos† (metros)	364±65	375±98	-	0.7
Consumo máximo de oxígeno ‡ (l/Kg/min)	15±6	16±8	-	0.6
Consumo de alcohol diario				0.9

<120g/día	53	47	40	
Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	CONSUMO PERSISTENTE E EXCESIVO (n=5)	Valor P
120-160g/día	23	20	20	
>160g/día	54	38	8	
Tipos de bebida				
Licor, (%)	81	83	25	0.02
Solo Licor, (%)	16	17	0	0.5
Solo cerveza o vino (%)	19	17	75	0.02
Cerveza o vino (%)	53	53	100	0.02
Cerveza y vino (%)	32	30	0	0.5
Tratamiento				
Digoxina (%)	45	53	50	0.7
Diureticos del ASA (%)	74	77	100	0.5
Espironolactona (%)	47	53	50	0.8
Betabloqueantes (%)	58	63	25	0.3
IECA- ARAII (%)	91	94	100	0.5
Amiodarona (%)	15	23	50	0.2
DAI (%)	36	33	20	0.8
Resincronizador (%)	19	17	20	0.9
Eventos				
Mortalidad, (%)	19	13	40	0.3
Trasplante cardiaco, (%)	15	10	40	0.2

Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	CONSUMO PERSISTENTE E EXCESIVO (n=5)	Valor P
MS-MSR-Terapia DAI, (%)	17	23	20	0.8
Mortalidad- Trasplante cardiaco (%)	34	23	80	0.2
Mortalidad-Trasplante-Muerte súbita recuperada (%)	34	30	100	0.009
Mortalidad cardiaca (%)	14	13	40	0.3
Mortalidad cardiaca-Trasplante (%)	23	29	80	0.4
Recuperación substancial de la Fracción de eyección final (%)	41	37	0	0.2
Variación de FEVI	11±16	10±14	-6±11	0.07
NYHA final (I-II) (%)	41	30	20	0.1

Legenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA

* 26 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 12 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo moderadamente y 1 que lo hacía de forma excesiva fueron sometidos a cateterismo derecho.

† 22 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 9 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo de forma moderada realizaron el test de 6 minutos.

‡ 19 ACM pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 8 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo de forma moderada fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

Tabla 14: Eventos y características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función del hábito alcohólico durante el seguimiento (abstinencia y consumo moderado)

Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	Valor de P
Edad media (años)	51±9	47±11	0.08
Sexo (%)			0.5
Masculino	98%	100%	
Femenino	2%	0%	
Clase funcional NYHA , (%)			0.2
I-II	30	43	
III-IV	70	57	
Comorbilidades			
Hipertensión, (%)	37	37	0.9
Dislipemia, (%)	30	33	0.8
Diabetes, (%)	22	27	0.6
Fumador, (%)	41	70	0.03
Indice de masa corporal, kg/m ²	28±5	28±5	0.7
EPOC, (%)	29	34	0.7
Nefropatía, (%)	5	13	0.2
Constantes en visita inicial			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120±21	121±19	0.9
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78±15	78±16	0.9
		CONSUMIDORES	

Variable	ABSTINENTES (n= 59)	MODERADOS (n=30)	
Frecuencia (latidos/minuto)	89±24	92±21	0.7
Analisis sanguineos			0.3
Hb (g/dl)	14±1	15±1	0.6
Na (mg/dl)	137±4.5	137±4	0.9
Cr (mg/dl)	1.2±0.3	1.4±0.4	0.7
Bb (mg/dl)	2.1±4	1.5±1	0.5
ALAT (U/L)	55±83	86±119	0.2
ASAT (U/L)	48±83	71±127	0.4
GGT (U/L)	162±298	122±104	0.6
ECG			
Ritmo sinusal (%)	65	63	0.7
Fibrilacion auricular, (%)	35	37	0.7
QRS duracion, (ms)	116±32	101±21	0.03
QRS>120mm, (%)	47	20	0.01
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	68±9	69±10	0.5
Diámetro telesistólico (mm)	58±10	57±9	0.5
Fraccion de eyección inicial, (%)	26±8	26±10	0.7
Fracción de eyección final, (%)	37±15	34±15	0.4
Cateterismo derecho*			
PSAP (mmHg)	47±20	43±15	0.9
Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS (n=30)	Valor de

			P
PDAP (mmHg)	24±11	24±10	0.9
PMAP (mmHg)	33±15	31±13	0.7
PCP (mmHg)	24±13	24±12	0.9
Gasto cardiaco (l / min)	4±1.5	4±0.6	0.9
Índice cardiaco (l/ min/ m2)	2.2±0.6	2.2±0.3	0.9
Test de esfuerzo			0.6
Test 6-Minutos† (metros)	364±65	375±98	0.7
Consumo máximo de oxígeno ‡ (l/Kg/min)	15±6	16±8	0.6
Consumo de alcohol diario (intervalos)			0.7
<120g/día	53	47	
120-160g/día	23	20	
>160g/día	54	38	
Tipos de bebida			
Licor, (%)	81	83	0.9
Solo Licor, (%)	16	17	0.8
Solo cerveza o vino (%)	19	17	0.8
Cerveza o vino (%)	53	53	0.9
Cerveza y vino (%)	32	30	0.9
Tratamiento			
Digoxina (%)	45	53	0.4
Variable	ABSTINENTES (n= 59)	CONSUMIDORES MODERADOS	Valor de

		(n=30)	P
Diureticos del ASA (%)	74	77	0.8
Espironolactona (%)	47	53	0.5
Betabloqueantes (%)	58	63	0.7
IECA- ARAII (%)	91	94	0.7
Amiodarona (%)	15	23	0.4
DAI (%)	36	33	0.8
Resincronizador (%)	19	17	0.8
Eventos			
MS-MSR-Terapia DAI, (%)	17	23	0.5
Mortalidad cardiaca-Trasplante- Muerte súbita recuperada (%)	34	30	0.9
Mortalidad cardiaca-Trasplante (%)	23	29	0.6
Recuperación substancial de la Fracción de eyección final (%)	41	37	0.7
Variación de FEVI	11±16	10±14	0.8
NYHA final (I-II) (%)	41	30	0.3

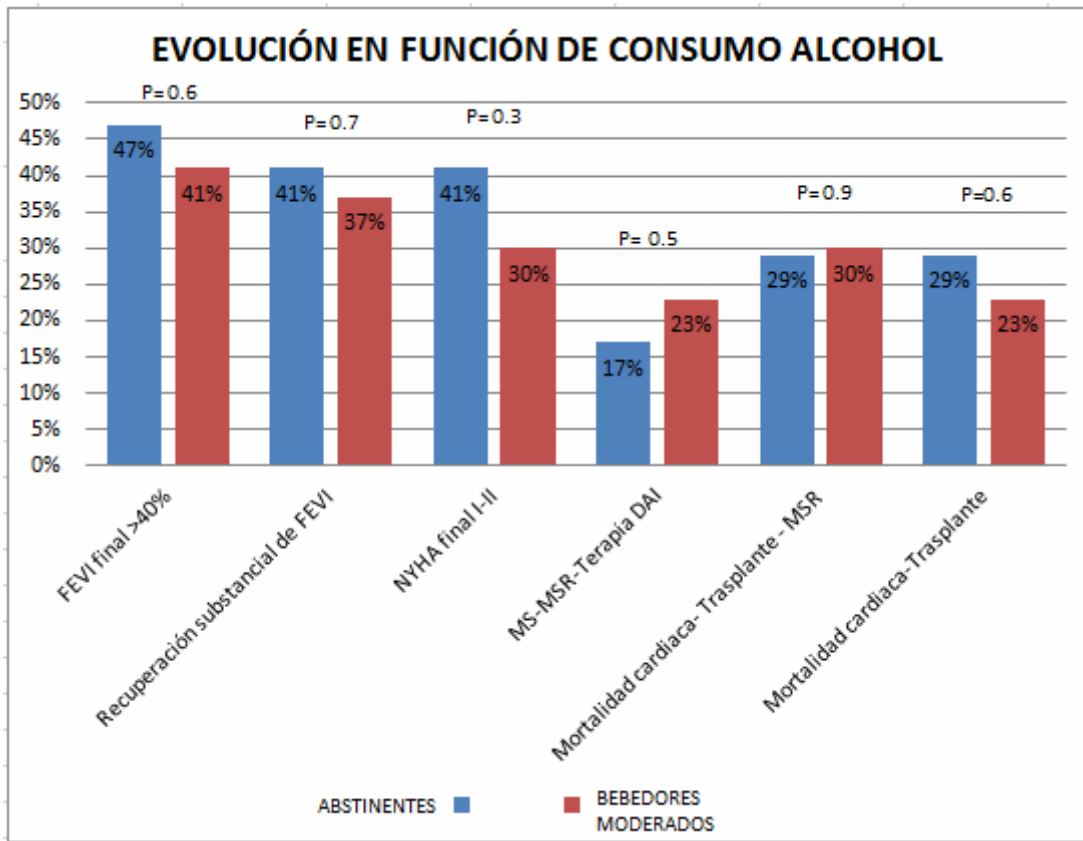
Leyenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA

* 26 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 12 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo moderadamente fueron sometidos a cateterismo derecho.

† 22 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 9 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo de forma moderada realizaron el test de 6 minutos.

‡ 19 ACM pacientes con Miocardiopatía alcohólica que cumplieron abstinencia y 8 pacientes con Miocardiopatía alcohólica que continuaron bebiendo de forma moderada fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

Ilustración 70: Evolución en función del consumo de alcohol



8.5. Correlación entre la cantidad de alcohol consumida y la fracción de eyección al inicio del seguimiento en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica.

La fracción de eyección observada en la cohorte de Miocardiopatía alcohólica al inicio del seguimiento no se correlacionó (Coef. Correlación 0.1; $p=0.26$) con la cantidad de alcohol consumida diariamente (ilustraciones 71 y 72) ni con la dosis acumulada del consumo de alcohol a lo largo de la vida (Coef. Correlación 0.03; $p=0.14$) (ilustración 73). El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo al inicio del seguimiento tampoco tuvo correlación a este nivel (ilustración 74). Sus coeficientes de correlación fueron -0.04 y -0.124 respectivamente.

Ilustración 71: Correlación del consumo diario de alcohol reconocido por el paciente y la fracción de eyección al principio del seguimiento

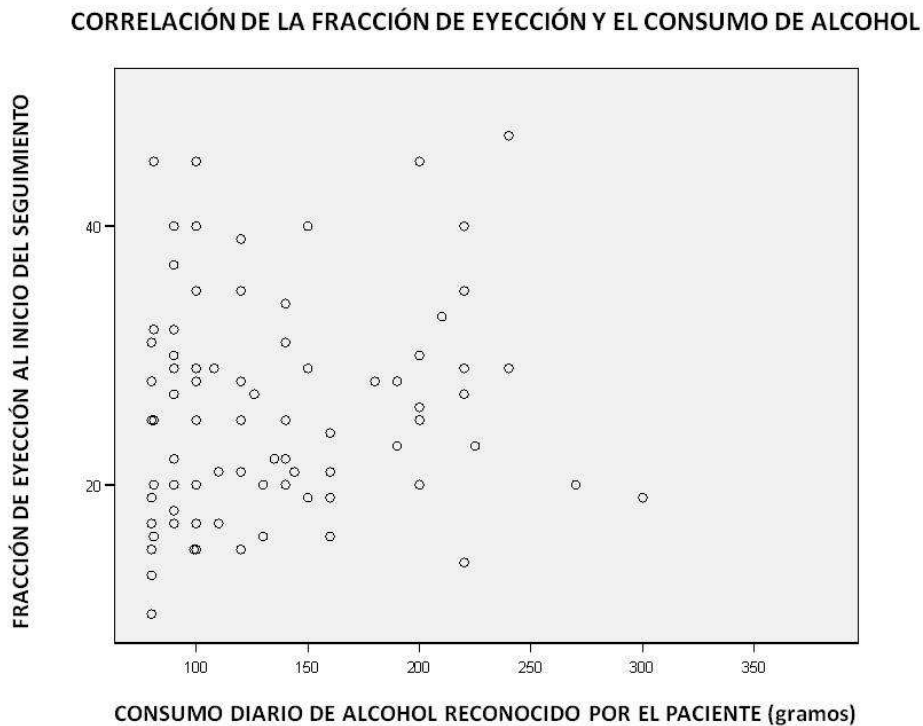


Ilustración 72: Correlación del consumo diario de alcohol reconocido por el paciente y la fracción de eyección al inicio del seguimiento (2)

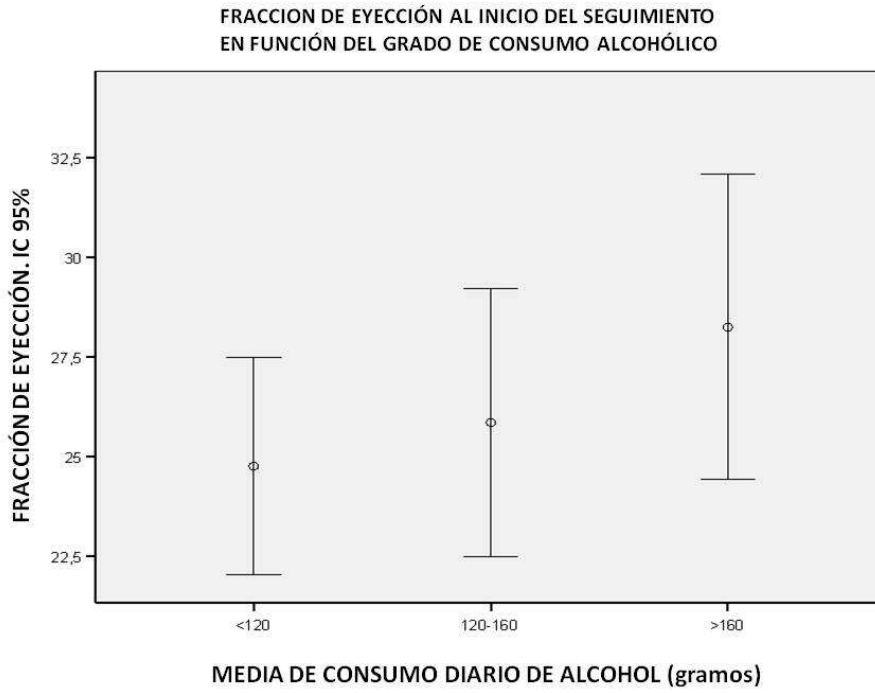


Ilustración 73: Dosis de alcohol acumulada y diámetro diastólico al diagnóstico

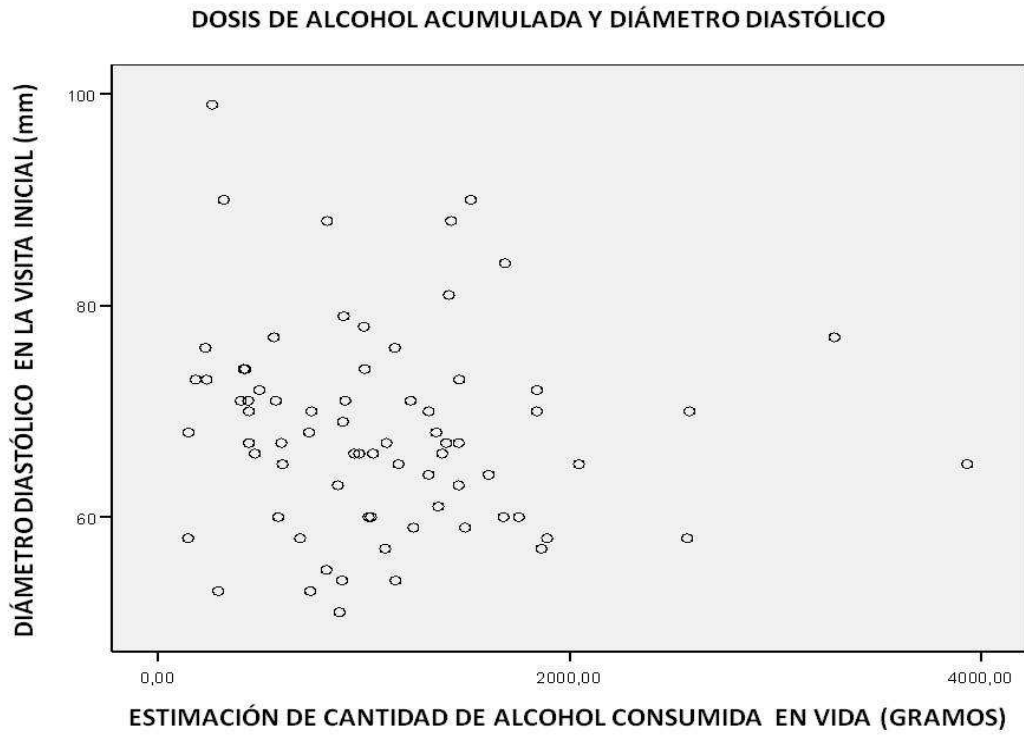
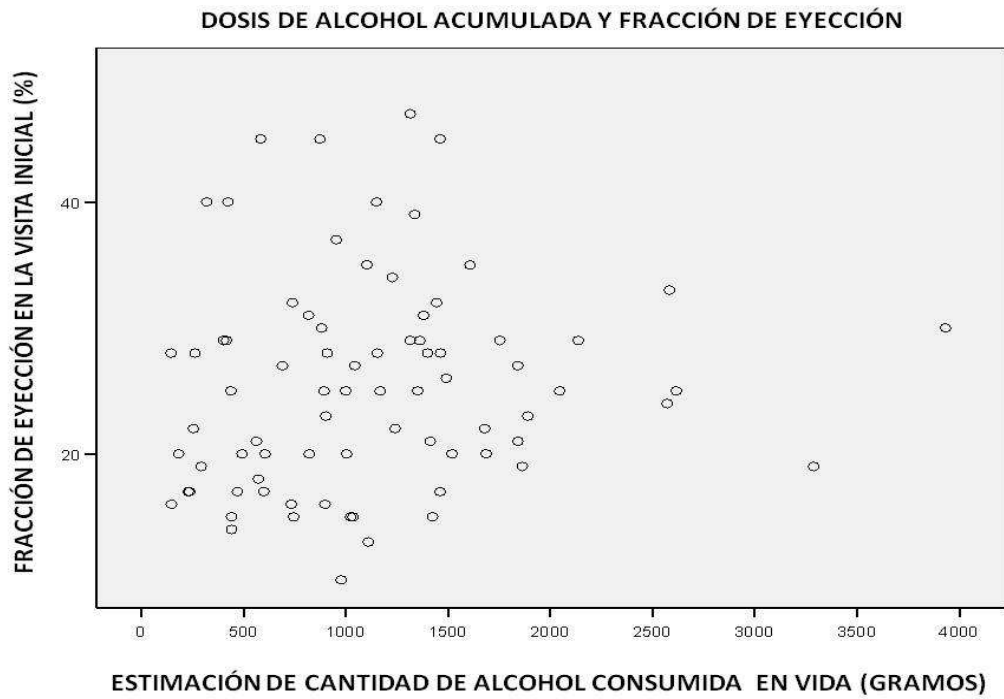


Ilustración 74: Dosis de alcohol acumulada y fracción de eyección al diagnóstico

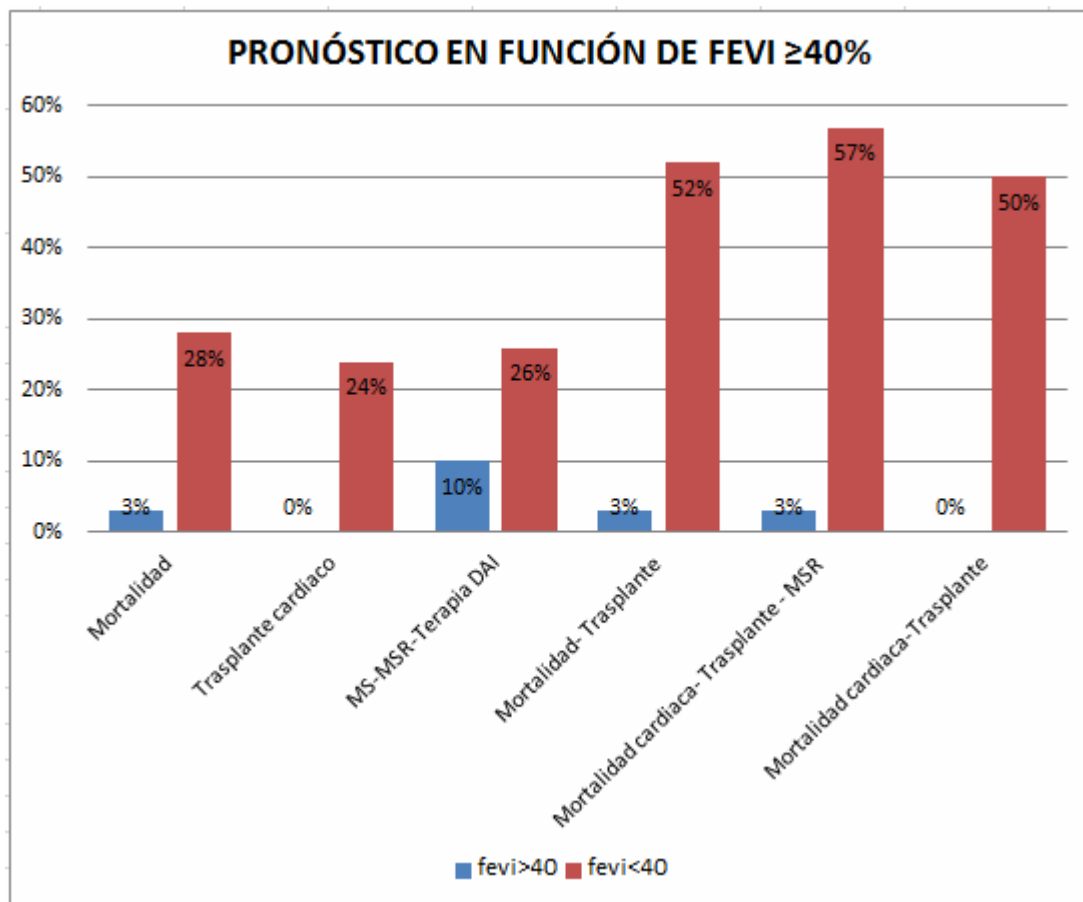


8.6. Evolución de la fracción de eyección durante el seguimiento del estudio.

La evolución que siguió la fracción eyección durante el periodo de seguimiento estuvo disponible en 92 de los 94 pacientes de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica.

Al final del seguimiento, 39 individuos (42%) alcanzaron una fracción de eyección $\geq 40\%$. Ninguno de estos sujetos padeció una muerte cardiológica o fue sometido a trasplante cardiaco (ilustración 75). Un único paciente con fracción de eyección $\geq 40\%$ falleció, pero fue de causa no cardiológica. Todos los eventos analizados, aislados o combinados, fueron significativamente más frecuentes (todos $p < 0.05$) entre aquellos que no alcanzaron esa fracción de eyección (tabla 14 e ilustración 75).

Ilustración 75: Pronóstico de la población Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la fracción de eyección



El análisis de las variables clínicas que se correlacionaron con la consecución de esta mejora de la función sistólica se resume en la tabla 14. La subpoblación de pacientes que alcanzó una fracción de eyección $\geq 40\%$ al final del seguimiento mostró en la visita inicial un QRS más estrecho, un mayor consumo de oxígeno, un menor diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, una mayor utilización de betabloqueantes y un menor empleo de digoxina y diuréticos del asa. Los pacientes que mantuvieron un consumo excesivo de alcohol (n=5) durante el seguimiento sufrieron una menor tasa de recuperación de la fracción de eyección, que sin embargo no alcanzó significación estadística (tabla 14).

Tabla 15: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la existencia de una fracción de eyección normalizada ($>40\%$) al final del seguimiento

	FEVI final >40 (n=39)	FEVI final <40 (n=53)	Valor P
Edad media (años)	50 \pm 11	49 \pm 9	0.2
Sexo (%)			0.4
Masculino	100	98	
Femenino	0	2	
Clase funcional NYHA (%)			0.5
I-II	37	31	
III-IV	63	69	
Comorbilidades			
HTA (%)	46	30	0.1
Diabetes (%)	20	26	0.5
Dislipemia (%)	36	26	0.3
Indice masa corporal (kg/m ²)	29 \pm 6	28 \pm 4	0.6
EPOC (%)	20	38	0.07

	FEVI final >40 (n=39)	FEVI final <40 (n=53)	Valor P
Nefropatía (%)	5	9	0.4
Tensión arterial y frecuencia cardíaca			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	123±20	115±18	0.1
Tensión arterial diastólica (mmHg)	79±15	75±14	0.2
Frecuencia cardíaca (latido/minuto)	91±27	91±23	0.99
Análisis sanguíneos			
Hb (g/dl)	14.7±1.1	14.3±1.6	0.3
Na (mg/dl)	1.1±0.3	1.2±0.4	0.2
Cr (mg/dl)	1.2±1.3	2.4±4.2	0.2
Bb (mg/dl)	63±94	110±301	0.4
ALAT (U/L)	46±55	64±124	0.4
ASAT (U/L)	207±312	111±118	0.1
ECG			
Ritmo sinusal (%)	72%	62%	0.3
Fibrilación auricular (%)	28%	38%	0.3
QRS duración (ms)	97 ± 22	121 ± 30	<0.01
QRS>120mm (%)	53%	15%	<0.001
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	64 ± 8	71 ± 10	0.03
Diámetro telesistólico (mm)	55 ± 9	59 ± 10	0.09
Fracción de eyección inicial (%)	27	25	0.4
	FEVI final >40	FEVI final <40	Valor P

	(n=39)	(n=53)	
Cateterismo *			
PSAP (mmHg)	42±18	47±18	0.5
PDAP (mmHg)	22±13	24±10	0.6
PMAP (mmHg)	28±15	33±13	0.7
PCP (mmHg)	22±14	24±11	0.7
Gasto cardiaco (l/ min)	3.8±0.6	4.1±1.3	0.6
Indice cardiaco (l/ min/m2)	2.1±0.4	2.2±0.5	0.5
Test de esfuerzo			
Test 6-Minutos† (metros)	382±72	361±76	0.4
Consumo máximo de oxígeno ‡ (l/Kg/min)	20±7	12±3	0.04
Hábito alcohólico tras visita inicial			0.2
Abstinentes (%)	46	54	
Reducción (%)	41	59	
Persistencia alcoholismo severo (%)	0	100	
Tratamiento			
Digoxina (%)	33%	59%	0.01
Diuréticos del ASA(%)	64%	84%	0.02
Espironolactona (%)	54%	47%	0.5
Betabloqueantes (%)	74%	51%	0.02
IECA o ARAII (%)	97%	88%	0.3
Amiodarona (%)	15%	23%	0.3
DAI (%)	25%	41%	0.1
	FEVI final >40	FEVI final <40	Valor P

	(n=39)	(n=53)	
Resincronizador (%)	13	23	0.2
Eventos			
Muerte, (%)	3	28	<0.001
Muerte cardiológica, (%)	0	26	<0.001
Trasplante cardiaco, (%)	0	24	<0.001
Muerte o Trasplante cardiaco (%)	3	52	<0.001
Muerte cardiaca o Trasplante cardiaco	0	50	<0.001
Muerte cardiaca o Trasplante cardiaco o Muerte súbita recuperada (%)	3	57	<0.001
Muerte súbita o Muerte súbita recuperada o descarga de DAI (%)	10	26	0.054

Legenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA. MS=Muerte súbita. MSR= Muerte súbita recuperada. DAI desfibrilador automático implantable.

*7 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación de FEVI>40% y 32 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación de la FEVI fueron sometidos a cateterismo derecho.

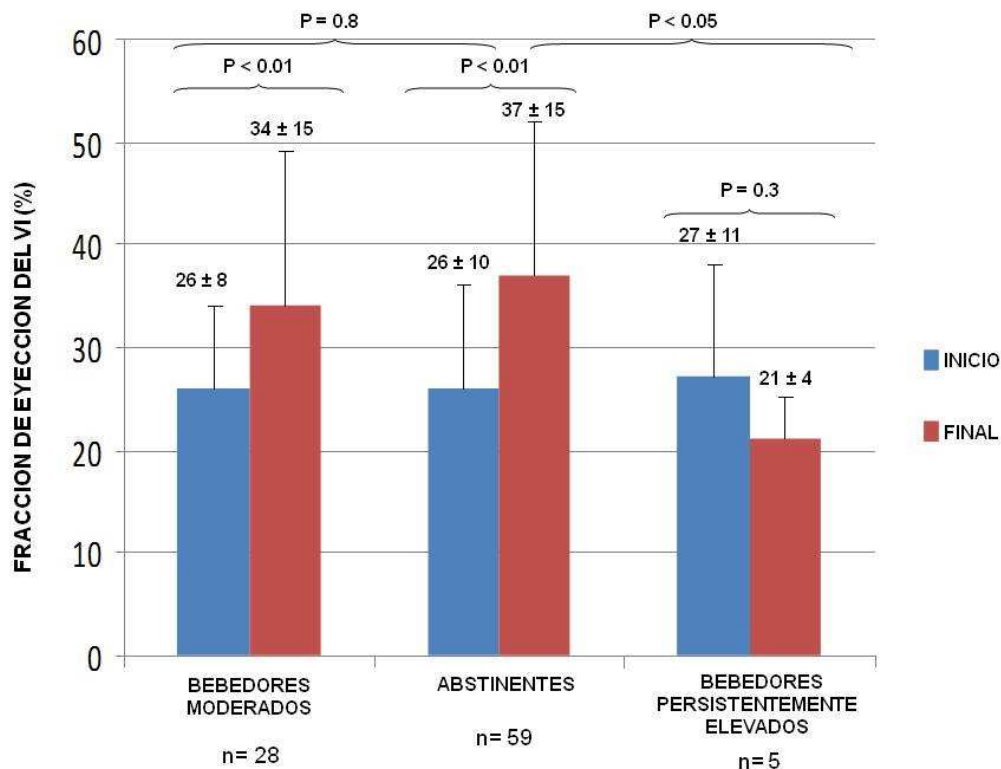
† 10 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación de FEVI>40% y 21 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación de la FEVI fueron sometidos al test de 6 minutos

‡10 ACM pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación de FEVI>40% y 17 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación de la FEVI fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

La fracción de eyección mejoró de forma significativa en el subgrupo de individuos que cumplió abstinencia, pasando de una media inicial del $26\pm 8\%$ a una final del $37\pm 15\%$ ($p<0.001$). La subpoblación de bebedores moderados también mejoró su fracción de eyección de forma significativa pasando de un $26\pm 10\%$ al $34\pm 15\%$ ($p=0.008$). Ambas evoluciones no resultaron estadísticamente diferentes ($p=0.8$) (ilustración 76). Por el contrario, la fracción de eyección del subgrupo de 5 pacientes con continuó bebiendo alcohol de forma excesiva empeoró de un $27\pm 11\%$ a $21\pm 4\%$, aunque sin alcanzar una

significación estadísticamente relevante ($p=0.3$). Sin embargo, si esta evolución es comparada con la que presentaron los abstemios, se observa que es significativamente peor ($p < 0.05$) (ilustración 76).

Ilustración 76: Evolución de la fracción de eyección en la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la conducta alcohólica durante el seguimiento



Con las variables que presentaron relevancia estadística en el análisis univariado ($p < 0.05$) y con aquellas que fueron consideradas de particular relevancia clínica (tabla 15) se realizó un estudio multivariado. Resultaron predictores independientes de mejora de la fracción de eyección el $QRS < 120$ mseg, la longitud del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y la abstinencia alcohólica (tabla 15).

Tabla 16: Analisis multivariado de variables relacionadas con la consecución de una fracción de eyección superior al 40%

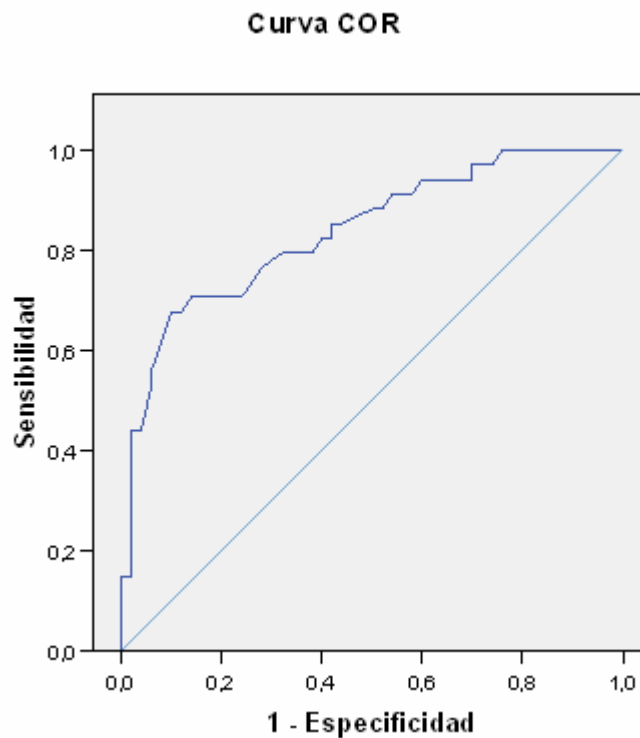
	Análisis multivariante		
	RR	95% IC	p
QRS<120 Si/No	11.2	2.54-43.47	0.001
Diámetro diastólico por cada 5 mm de decremento	1.7	1.08-2.63	0.020
Abstinencia completa Si/No	4.53	1.28-16.06	0.019
Tratamiento con betabloqueantes Si/No	3.01	0.96-9.42	0.059
Ritmo sinusal Si/No	2.9	0.87-9.61	0.083

Leyenda: Variables introducidas en el análisis multivariado: Edad (5años-unidad de cambio), Fracción de eyección (5Unidades-unidad de cambio, diámetro diastólico (5mm-unidad de cambio desde 55mm), Fibrilación auricular, QRS>120, abstinencia durante el seguimiento, tratamiento con betabloqueantes, IECAo ARAll, digoxina o diuréticos del asa.

De acuerdo con estas variables, la probabilidad de recuperación de la fracción de eyección $\geq 40\%$ se puede estimar mediante la siguiente formula matematica: $\exp(z) / 1 + \exp(z)$; siendo $Z = 0.67 + 1.5$ (Abstinencia =1. No abstinencia=0) + 1.1 (Betabloqueante: Si=1, No=0) – 2.4 (QRS>120mseg: Si=1, No=0) – 1.1 (Fibrilación auricular: Si=1, No=0) – 0,51 (Diámetro diastólico: 55-59mm=1, 60-64mm=2, 65-69mm=3, 70-74mm=4, 75-79mm=5).

La capacidad predictiva de este modelo resultó ser del 0.84, que es el área bajo la curva (IC 95% 0.75-0.93, $p < 0.001$).

Ilustración 77: Area bajo la curva del modelo de análisis multivariado de las variables relacionadas con la recuperación de la fracción de eyección $\geq 40\%$



En 35 de los 39 pacientes con fracción de eyección $\geq 40\%$ al final del seguimiento, la mejora de este parámetro se alcanzó tras aumentar ≥ 10 unidades porcentuales el valor que tenían en la visita inicial. Por lo tanto, estos individuos cumplieron los criterios de "Recuperación cardiaca sustancial" definidos al inicio del estudio. Estos pacientes presentaron con mayor frecuencia tratamiento con betabloqueantes, un QRS < 120 ms, un menor diámetro diastólico del VI y un mayor consumo máximo de oxígeno en los test de esfuerzo (tabla 16). Al realizarse un análisis multivariado se comprobó que fueron predictores independientes de consecución de este objetivo: un QRS < 120 ms, un menor diámetro diastólico y el cumplimiento de una abstinencia alcohólica completa. El tratamiento con betabloqueantes y el ritmo sinusal nuevamente permanecieron en el modelo predictivo aunque con menor significación estadística ($p \leq 0.10$) (tabla 17).

Tabla 17: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de Miocardiopatía dilatada alcohólica en función de la existencia de una mejoría substancial de la FEVI

	Recuperación substancial de FEVI (n=37)	No recuperación substancial de FEVI (n=57)	Valor P
Edad media (años)	50±11	50±9	0.9
Sexo (%)			0.4
Masculino	100	98	
Femenino	0	2	
Clase funcional NYHA (%)			0.2
I (%)	12	3	
II (%)	24	28	
III (%)	26	73	
IV (%)	38	26	
Comorbilidades			
Hipertension (%)	23	43	0.05
Dislipemia (%)	23	33	0.3
Diabetes (%)	23	24	0.9
Tabaquismo (%)	48	51	0.6
IMC (Kg/m2)	27±4	29±5	0.1
EPOC (%)	45	24	0.03
Nefropatía (%)	10	6	0.06
Tension arterial y frecuencia cardiaca			
Tension arterial sistólica (mmHg)	122±21	118±19	0.1
	Recuperación substancial de	No recuperación substancial de	Valor

	FEVI (n=37)	FEVI (n=57)	P
Tension arterial diastólica (mmHg)	78±16	77±15	0.6
Frecuencia cardiac (latido/minute)	93±27	90±23	0.6
Analisis sanguineos			
Hb (g/dl)	14±1.1	14±16	0.5
Cr (mg/dl)	1.2±0.3	1.3±0.4	0.2
Sodio (mg/dl)	137±5	137±3	0.7
Bilirrubina (mg/dl)	1.3±1.3	2.3±4.1	0.2
ALAT (U/L)	68±99	101±287	0.6
ASAT (U/L)	49±58	60±118	0.6
GGT (U/L)	200±359	124±135	0.2
ECG			
Ritmo sinusal (%)	72	62	0.2
Fibrilacion auricular (%)	28	38	0.2
QRS duracion (ms)	96 ± 23	120 ± 29	<0.01
QRS>120mm (%)	14	51	<0.001
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	64 ± 8	70 ± 9	0.004
Diámetro telesistólico (mm)	55 ± 10	59 ± 10	0.1
Fraccion de eyección inicial (%)	26±8	26±9	0.7
Cateterismo derecho*			
PSAP (mmHg)	41±19	48±18	0.4
	Recuperación substancial de	No recuperación substancial de	Valor

	FEVI_(n=37)	FEVI (n=57)	P
PDAP (mmHg)	23±14	24±10	0.7
PMAP (mmHg)	28±17	33±14	0.4
PCP (mmHg)	23±16	24±11	0.8
Gasto cardiaco (l/min)	3.8±0.6	4.1±1.3	0.6
Indice cardiaco (l/min/m ²)	2.1±0.4	2.2±0.6	0.6
Test de esfuerzo			
Test 6-Minutos (metros) †	378±81	364±73	0.7
Consumo máximo de oxígeno (l/Kg/min) ‡	21±8	13±3	<0.01
Habito alcohólico previo			
Duración de hábito (años)	22±10	24±13	0.5
Consumo medio (gr/día)	127±50	141±70	0.3
Consumo medio			0.4
<120g/día (%)	57	46	
120-160gr/día (%)	23	24	
>160gr/día (%)	20	33	
Tipos de bebida			
Licor (%)	123±45	144±73	0.1
Solo Licor (%)	77	80	0.7
Solo cerveza o vino (%)	8	20	0.2
Cerveza o vino (%)	74	66	0.4
Cerveza y vino (%)	56	39	0.1
	Recuperación substantial de FEVI_(n=35)	No recuperación substantial de FEVI (n=57)	Valor P

Hábito alcohólico tras visita inicial.			0.4
Abstinencia alcohólica (%)	69	59	
Moderación /persistencia consumo	31	41	
Tratamiento			
IECA o ARAII (%)	97	86	0.9
Digoxina (%)	29	60	0.004
Diureticos ASA (%)	63	84	0.02
Espironolactona/Eplerenona(%)	54	46	0.4
Betabloqueantes (%)	74	51	0.025
Amiodarona (%)	14	22	0.3
DAI (%)	23	41	0.08
Resincronizador (%)	11	22	0.2
Eventos			
Muerte, (%)	3	27	<0.001
Muerte cardiológica, (%)	0	24	<0.001
Trasplante cardiaco, (%)	0	24	<0.001
Muerte o Trasplante cardiaco (%)	3	51	<0.001
Muerte cardiaca o Trasplante cardiaco (%)	0	47	<0.001

Leyenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA* 6 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación substancial de la FEVI y 33 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación substancial de la FEVI (32%) fueron sometidos a cateterismo derecho.† 8 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación substancial de la FEVI y 23 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación substancial de la FEVI realizaron test de 6 minutos.‡8 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y recuperación substancial de la FEVI y 19 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin recuperación substancial de la FEVI fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno

Tabla 18: Modelo de análisis multivariado de variables relacionadas con la recuperación substancial de la fracción de eyección

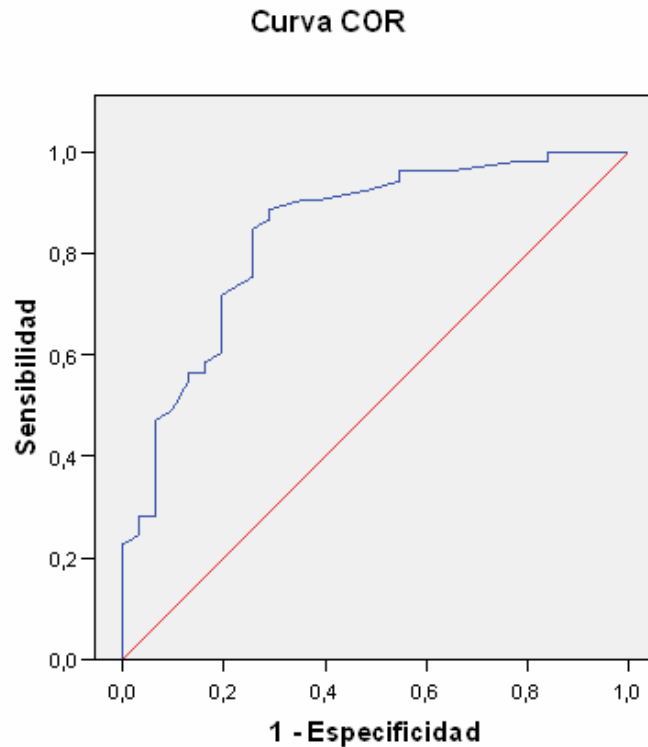
	Análisis multivariante		
	RR	95% IC	p
QRS<120 Si/No	12.19	2.92-50	0.001
Diámetro diastólico por cada 5 mm de reducción	1.72	1.09-2.71	0.018
Abstinencia completa Si/No	4.58	1.28-16.36	0.02
Tratamiento con betabloqueantes Si/No	2.96	0.92-9.59	0.07
Ritmo sinusal Si/No	2.94	0.86-10.10	0.08

Leyenda: Modelo multivariante con las siguientes variables introducidas: Abstinencia completa, Fracción de eyección por 5 puntos porcentuales como unidad de cambio, diámetro diastólico por 5mm como unidad de cambio desde 55mm, edad con 5 años como unidad de cambio, tratamiento con betabloqueantes, IECA/ARAI, digoxina, diuréticos del asa, fibrilación auricular, QRS<120, implante de DAI, EPOC.

Con estas variables la probabilidad de recuperación substancial de la fracción de eyección se puede estimar mediante la siguiente formula matematica de prediccion: $\exp(z) / 1 + \exp(z)$; siendo $Z = 0.55 + 1.5 (\text{Abstinencia} = 1, \text{No abstinencia} = 0) + 1.1 (\text{Betabloqueante: Si} = 1, \text{No} = 0) - 2.5 (\text{QRS} > 120 \text{mseg: Si} = 1, \text{No} = 0) - 1.1 (\text{Fibrilación auricular: Si} = 1, \text{No} = 0) - 0,5 (\text{Diámetro diastólico: } 55\text{-}59\text{mm} = 1, 60\text{-}64\text{mm} = 2, 65\text{-}69\text{mm} = 3, 70\text{-}74\text{mm} = 4, 75\text{-}79\text{mm} = 5)$

El modelo presentó una capacidad predictiva del 0.85 que es el área bajo la curva (IC 95% 0.76-0.94, $p < 0.001$) (ilustración 77).

Ilustración 78: Area bajo la curva del modelo de análisis multivariado de las variables relacionadas con la recuperación substancial de la fracción de eyección



Leyenda. Modelo multivariante con las siguientes variables: Abstinencia completa, Fracción de eyección por 5 puntos porcentuales como unidad de cambio, diámetro diastólico por 5mm como unidad de cambio, edad con 5años como unidad de cambio, tratamiento con betabloqueantes, IECA/ARAII, digoxina, diuréticos del asa, fibrilación auricular, QRS<120, implante de DAI, EPOC.

Cuando de este modelo se excluyeron los 5 pacientes con consumo persistentemente elevado se pudo comparar la abstinencia con la moderación de la ingesta de alcohol. En este caso, el cese completo de ingesta alcohólica perdió su nivel de significación estadística (p 0.061, IC 95% 0.94-12.8).

8.7. Comparación de la población Miocardiopatía dilatada alcohólica con la cohorte de Miocardiopatía dilatada idiopática.

El grupo control estuvo compuesto por 188 individuos con Miocardiopatía dilatada idiopática, 74 % varones, con una edad media de 49.9 ± 14 años. El 39% de los pacientes de ambos grupos, 37 individuos con Miocardiopatía alcohólica y 74 con Miocardiopatía dilatada idiopática, fueron reclutados tras una descompensación de insuficiencia cardiaca que requirió hospitalización, mientras que el 61% (57 con cardiopatía alcohólica y 114 con la forma idiopática) se incluyeron tras una visita a una consulta externa de la Unidad de Insuficiencia cardiaca.

Las características clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohortes de Miocardiopatía alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática se muestran en la tabla 18. Al inicio del seguimiento ambas cohortes mostraron una misma edad, fracción de eyección y duración del complejo QRS. La prevalencia de fibrilación auricular, HTA, DM y dislipemia no mostró diferencias significativas. El tratamiento cardiológico empleado al inicio mostró unas similares tasas de utilización de betabloqueantes, IECA/ARAII y antialdosterónicos, además de diuréticos y digitálicos. El test de 6 minutos, el consumo máximo de oxígeno y los parámetros hemodinámicos, tampoco mostraron diferencias significativas (tabla 18).

A nivel clínico, en cambio, los individuos con Miocardiopatía alcohólica exhibieron un ligero peor grado funcional, un mayor índice de masa corporal y una presión sistólica de arteria pulmonar más elevada. Entre los pacientes con Miocardiopatía alcohólica también se encontró una mayor presencia del género masculino, de fumadores y de pacientes de EPOC. Las cifras de tensión arterial diastólica fueron mayores en la Miocardiopatía alcohólica, así como a nivel analítico se identificó una mayor elevación de las transaminasas entre los alcohólicos (tabla 18).

Tabla 19: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohortes completas de Miocardiopatía dilatada alcohólica y Miocardiopatía dilatada idiopática

	Miocardiopatía dilatada alcohólica (n= 94)	Miocardiopatía dilatada idiopática (n =188)	Valor P
Edad media (años)	49.6±10	49.9±14	0.843
Edad media de inicio de los síntomas. (años)	47±10	47±15	1
Duración de los síntomas de insuficiencia cardiaca (años)	2.6±4	3±4	0.04
Sexo (%)			<0.001
Masculino	99	74	
Femenino	1	26	
NYHA			0.048
I (%)	7	9	
II (%)	26	40	
III (%)	37	33	
IV (%)	30	18	
Comorbilidades, (%)			
Hipertension (%)	36	33	0.658
Dislipemia (%)	30	30	1
Diabetes (%)	23	16	0.128
	Miocardiopatía dilatada	Miocardiopatía dilatada	Valor P

	alcohólica (n= 94)	idiopática (n =188)	
Fumador (%)	50	16	<0.001
Indice de masa corporal (Kg/m2)	28.3±5	26.3±5	0.01
EPOC (%)	31	13	<0.001
Nefropatía (%)	7	5	0.363
Constantes en la primera visita			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120±20	115±21	0.135
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78±16	73±13	0.034
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	92±25	85±20	0.078
Análisis sanguíneos			
Hemoglobina (gr/dl)	14.3±1	14.0±2	0.028
Creatinina (mg/dl)	1.2±0.3	1.2±0.6	0.356
Bilirrubina (mg/dl)	1.9±3.3	1.1±1.2	0.074
ALAT (U/L)	88±229	32±25	0.053
ASAT (U/L)	88±98	30±25	0.038
ECG			
Ritmo sinusal (%)	66	76	0.082
Fibrilación auricular (%)	34	24	0.082
QRS > 120mm (%)	37	46	0.177
Ecocardiografía			
Fracción de eyección (%)	26±9	27±8	0.277
	Miocardiopatía dilatada	Miocardiopatía dilatada	Valor P

	alcohólica (n= 94)	idiopática (n =188)	
Cateterismo derecho*			
PSAP (mmHg)	47±8	41±16	0.082
PDAP (mmHg)	24±11	22±10	0.2
PMAP (mmHg)	33±13	28±15	0.7
PCP (mmHg)	23±12	20±10	0.07
Gasto cardiaco (l/min)	4±1.2	4.5±2.5	0.3
Indice cardiaco (l/min/m.2)	2.2±0.5	2.4±0.5	0.2
Test de esfuerzo			
Test de 6-minutos (metros)†	367±74	361±83	0.7
Consumo de oxígeno (l/Kg/min)‡	15±6	20±15	0.2
Tratamiento, (%)			
Digoxina (%)	48	43	0.4
Diureticos del ASA (%)	76	80	0.5
Espironolactona/Eplerenona (%)	49	47	0.8
Betabloqueantes (%)	60	65	0.4
IECA o ARAII (%)	92	85	0.08
Amiodarona (%)	20	18	0.7
DAI (%)	32	31	0.6
Resincronizador (%)	18	12	0.143
	Miocardiopatía a dilatada alcohólica (n= 94)	Miocardiopatía a dilatada idiopática (n =188)	Valor P

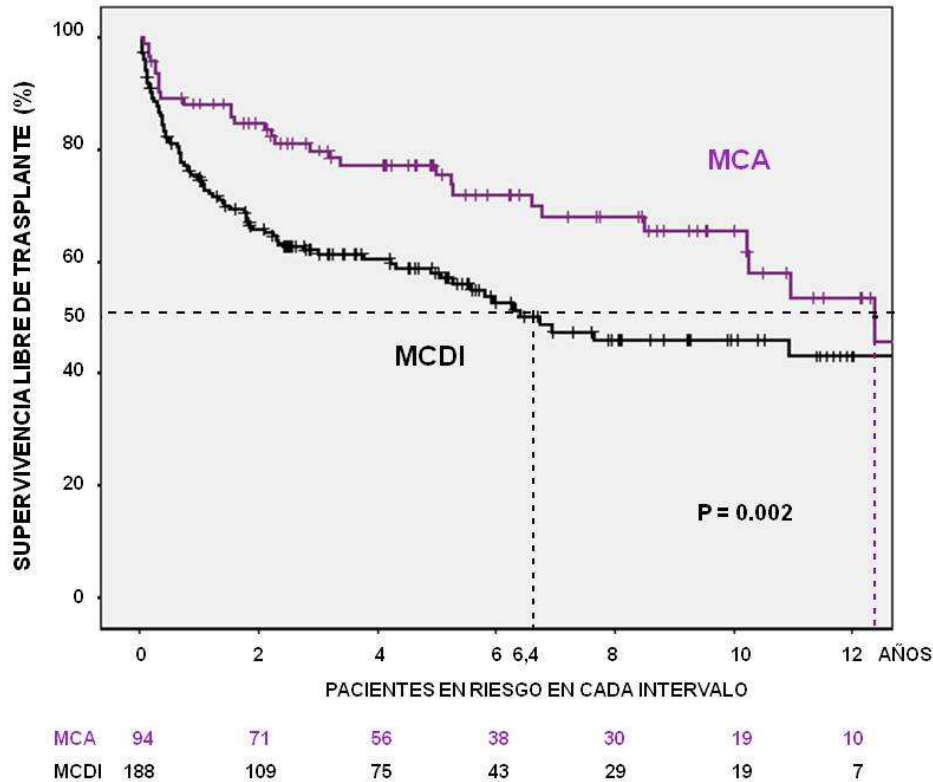
Eventos			
Muerte (%)	18	13	0.3
Trasplante cardiaco (%)	15	35	<0.001
Muerte-trasplante (%)	33	48	0.017

Leyenda: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica.* 39 pacientes con Miocardiopatía alcohólica (41%) y 112 con idiopática (59%) fueron sometidos a cateterismo derecho. † 31 pacientes con Miocardiopatía alcohólica (33%) y 101 con idiopática (54%) fueron sometidos al test de 6 minutos. ‡ 27 pacientes con Miocardiopatía alcohólica (29%) y 100 con idiopática (53%) fueron sometidos al test de esfuerzo con medición de consumo de oxígeno.

8.9. Comparación del pronóstico de la Miocardiopatía dilatada alcohólica e idiopática

La supervivencia libre de trasplante cardiaco de ambas poblaciones se muestra en la tabla 18 e ilustración 78. La población de Miocardiopatía alcohólica tuvo un pronóstico significativamente mejor que la de Miocardiopatía dilatada idiopática (log rank test, $p=0.02$) (ilustración 78). La supervivencia libre de trasplante cardiaco a 1, 3, 5 y 10 años fue del 88 ± 3 , 80 ± 4 , 75 ± 5 y del $65\pm 6\%$ en los pacientes de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica y del 74 ± 3 , 61 ± 4 , 58 ± 4 y $46\pm 5\%$ de la población con Miocardiopatía dilatada idiopática.

Ilustración 79: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica e idiopática

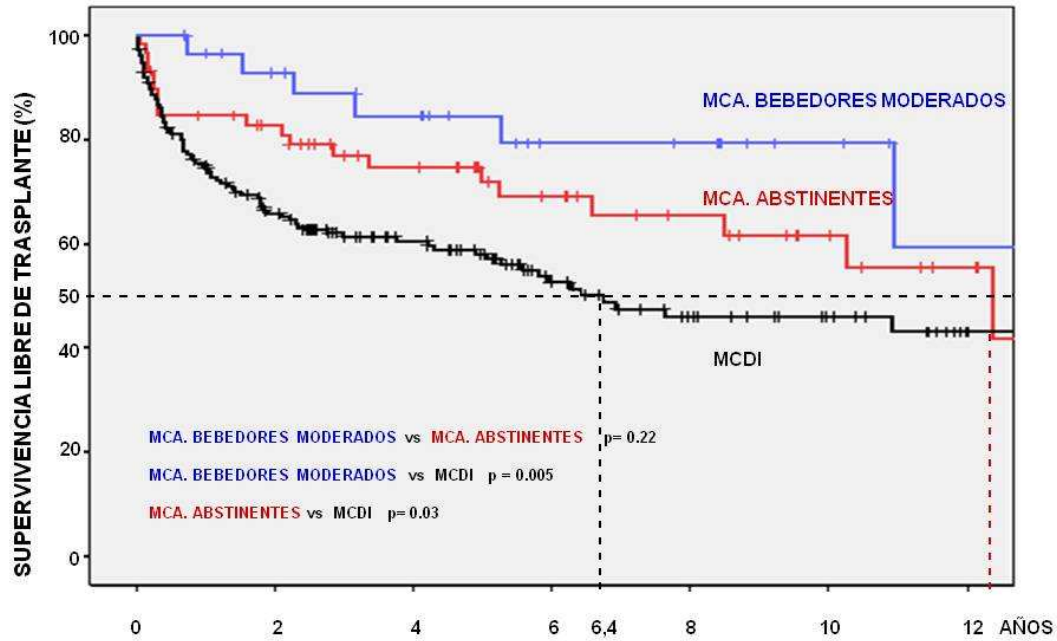


Leyenda: MCA: Miocardiopatía alcohólica. MCDI: Miocardiopatía dilatada idiopática

Cuando se analizó la evolución de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica dividiéndola en dos subpoblaciones, bebedores moderados y abstinentes, se comprobó que ambas experimentaron un mejor pronóstico que la Miocardiopatía dilatada idiopática ($p = 0,008$ y $p = 0,05$ respectivamente) y que las diferencias entre ellas no alcanzaron significación estadística ($p = 0.2$) (ilustración 79). La población de bebedores moderados tuvo una supervivencia libre de trasplante de 97 ± 3 , 89 ± 6 , 85 ± 7 y $79 \pm 8\%$ y la cohorte de Miocardiopatía alcohólica con abstinencia completa de 85 ± 5 , 77 ± 6 , 72 ± 6 y $62 \pm 8\%$ a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente.

Los bebedores excesivos tuvieron una mayor incidencia de eventos en términos porcentuales, pero esto no alcanzó significación estadística.

Ilustración 80: Supervivencia libre de trasplante cardiaco de la población de Miocardopatía dilatada idiopática y alcohólica dividida en función del hábito alcohólico durante el seguimiento



	PACIENTES EN RIESGO EN CADA INTERVALO						
MODERACIÓN	29	24	20	12	11	6	3
ABSTINENCIA	60	44	33	23	17	11	6
MCDI	188	109	75	43	29	19	7

Leyenda: MCA: Miocardopatía alcohólica. MCDI: Miocardopatía dilatada idiopática

8.10. Estudio de los eventos arrítmicos en la población de Miocardopatía dilatada alcohólica.

La incidencia de eventos arrítmicos clínicamente relevantes se analizó también a través de una variable que englobó los fallecimientos por muerte súbita, las descargas apropiadas de los desfibriladores automáticos previamente implantados (DAI) y las muertes súbitas recuperadas (tabla 19). 18 pacientes de los 94 (19%) padecieron al menos uno de estos eventos (8 muertes súbitas, 4 muertes súbitas recuperadas y 9 descargas apropiadas de DAI).

La presencia de un QRS >120 mseg, un mayor diámetro ventricular izquierdo y la nefropatía al inicio del seguimiento fueron estadísticamente más frecuente entre aquellos individuos que padecieron eventos. El tratamiento con betabloqueantes estuvo cerca de alcanzar significación estadística a este nivel ($p=0.06$) (tabla 19).

La mejora de la FEVI $>40\%$ y del grado funcional de la NYHA I-II al final del seguimiento seleccionó también a una población con menor riesgo (tabla 19).

Tabla 20: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y hemodinámicas de las cohorte completa de MCA en función de evento combinado muerte súbita, muerte súbita recuperada o terapia apropiada de DAI

	MUERTE SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=18)	NO MUERTE SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=76)	Valor P
Edad media (años)	52±7	49±10	0.3
Duración del alcoholismo (años)	21±13	24±12	0.5
Consumo medio diario (gr/día)	143±58	135±66	0.6
Tipos de bebida			
Licor, (%)	87	73	0.4
Solo Licor, (%)	6	17	0.2
Solo cerveza o vino, (%)	19	32	0.2
Cerveza o vino, (%)	75	51	0.2
Cerveza y vino, (%)	12	23	0.4
Hábito alcohólico tras visita inicial			0.8
Abstinencia (%)	56	65	
Reducción del consumo (%)	39	30	
Persistencia consumo excesivo (%)	6	5	
Sexo (%)			0.04
Masculino	94	100	
Femenino	6	0	
Clase funcional NYHA , (%)			0.4
I (%)	11	6	
II (%)	39	23	
	MUERTE SUBITA- MS	NO MUERTE SUBITA- MS	Valor P

	RECUPERADA- DAI (n=18)	RECUPERADA- DAI (n=76)	
III (%)	28	39	
IV (%)	22	32	
Comorbilidades			
Hipertension (%)	39	35	0.8
Dislipemia (%)	44	26	0.1
Diabetes (%)	22	24	0.9
Tabaquismo (%)	50	50	0.6
IMC (Kg/m ²)	29±6	28±4	0.4
EPOC (%)	39	29	0.4
Nefropatía (%)	33	1	<0.01
Tension arterial y frecuencia cardiaca			
Tension arterial sistólica (mmHg)	113±15	121±21	0.2
Tension arterial diastólica (mmHg)	75±10	78±17	0.6
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	90±23	92±25	0.8
Analisis sanguineos			
Hb (g/dl)	14±1.5	15±1.4	0.1
Cr (mg/dl)	1.3±0.3	1.2±0.3	0.2
Sodio (mg/dl)	137±3	137±4	0.8
Bilirrubina (mg/dl)	1.6±1	2±4	0.7
ALAT (U/L)	62±79	93±247	0.7
ASAT (U/L)	70±151	53±85	0.6
	MUERTE	NO MUERTE	

	SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=18)	SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=76)	Valor P
GGT (U/L)	94±89	165±268	0.4
ECG			
Ritmo sinusal, (%)	56	67	0.4
Fibrilacion auricular, (%)	44	33	0.4
QRS duracion, (ms)	123±24	109±30	0.07
QRS>120mm, (%)	61	32	0.02
Ecocardiograma			
Diámetro telediastólico (mm)	73±11	67±9	0.02
Diámetro telesistólico (mm)	58±12	57±9	0.7
Fraccion de eyección inicial, (%)	25/-9	26±9	0.8
Cateterismo derecho			
PSAP (mmHg)	48±26	46±16	0.8
PDAP (mmHg)	26±14	24±10	0.6
PMAP (mmHg)	37±19	31±12	0.3
PCP (mmHg)	24±15	24±1	0.97
Gasto cardiaco (l/ min)	3.5±0.7	4.2±1.3	0.2
Indice cardiaco (l/min/m2)	2±0.4	2.3±0.5	0.2
Test de esfuerzo			
Test 6-Minutos (metros)	340±80	373±74	0.3
	MUERTE SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=18)	NO MUERTE SUBITA- MS RECUPERADA- DAI (n=76)	Valor P

Consumo máximo de oxígeno (l/Kg/min)	3.5±6	16±6.5	0.5
Consumo alcohol, grupos			0.7
<120 g/día (%)	44	51	
120-160 g/día (%)	19	24	
>160 g/día (%)	37	26	
Tratamiento			
IECA o ARAlI (%)	83	92	0.2
Digoxina (%)	61	45	0.2
Diureticos de ASA (%)	72	77	0.7
Espironolactona (%)	44	50	0.7
Betabloqueante (%)	39	63	0.06
Amiodarona (%)	22	19	0.7
DAI (%)	50	30	0.1
Resincronización (%)	30	71	0.2
Evolución			
FEVI final >40% (%)	22	47	0.05
Final NYHA I-II (%)	44	66	0.09

Leyenda: ms= Muerte súbita. EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PSAP=Presión sistólica de arteria pulmonar. PDAP= Presión diastólica de arteria pulmonar. PMAP= Presión media de arteria pulmonar. PCP= Presión capilar pulmonar. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GF y NYHA= Grado funcional de la NYHA

* 21 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos y 18 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos fueron sometidos a cateterismo derecho. † 14 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos y 17 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos realizaron test de 6 minutos. ‡11 pacientes con Miocardiopatía alcohólica y eventos (32%) y 16 pacientes con Miocardiopatía alcohólica sin eventos (27%) fueron sometidos a ergometría con medición de consumo de oxígeno.

En el análisis multivariado, la duración del QRS \geq 120mseg (OR 3.7; IC 95%: 1.2-11.5) y el tratamiento con betabloqueantes (OR 0.3; IC 95%: 0.1-1.0)

mantuvieron su significación estadística y resultaron ser predictores independientes de pronóstico a este nivel (tabla 20).

Tabla 21: Analisis multivariado de variables relacionadas con el evento combinado muerte súbita, muerte súbita recuperada o terapia apropiada de DAI

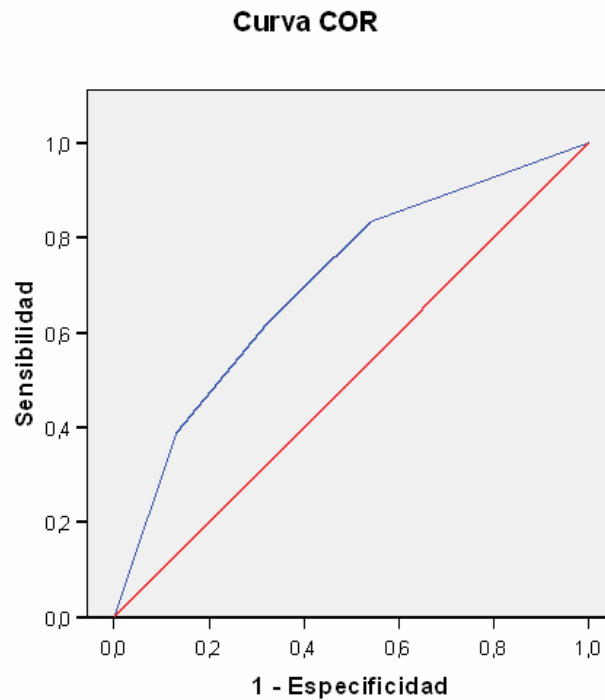
	Análisis multivariante		
	RR	95% IC	p
QRS>120 Si/No	3.7	1.2- 11.5	0.026
Tratamiento con Betabloqueante Si/No	0.3	0.1-1.0	0.048

Leyenda: Variables introducidas en el análisis multivariado: Edad (5años-unidad de cambio), Fracción de eyección (5Unidades-unidad de cambio, Fibrilación auricular, QRS>120, abstinencia vs moderación durante el seguimiento, tratamiento con betabloqueantes, IECAo ARAII, digoxina o diuréticos del asa.

Con estas variables la probabilidad de eventos arrítmico se puede estimar mediante la siguiente formula matematica de prediccion: $\exp(z) / 1 + \exp(z)$, siendo $Z = -2.6 + 1.3 (\text{QRS} > 120: \text{Si}=1/\text{No}=0) - 1.2 (\text{Betabloqueante: Si}=1/\text{No}=0)$

La bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 0.2 (p=0.9). El modelo presenta una capacidad predictiva del 70%, que es el área bajo la curva (C=0.70 (IC95% 0.57 – 0.84) p<0.08) (ilustración 80).

Ilustración 81: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte súbita recuperada, descarga apropiada de DAI y Muerte súbita



El evento “muerte súbita recuperada” fue estudiado conjuntamente con la necesidad de trasplante cardiaco y la muerte cardiológica, tanto por muerte súbita como por insuficiencia cardiaca. Los predictores independientes de este evento combinado fueron el diámetro diastólico (OR 1.6; IC 95%: 1.1-2.5), el QRS>120mseg (OR 9.3; IC 95%: 1.3-48.5), la fibrilación auricular (OR 25.1; IC 95%: 4.4-143.6) y el tratamiento con betabloqueantes (OR 0.24; IC 95%: 0.06-0.9).

Tabla 22: Análisis multivariado de las variables relacionadas con el evento combinado muerte cardiológica, trasplante cardiaco o muerte súbita recuperada

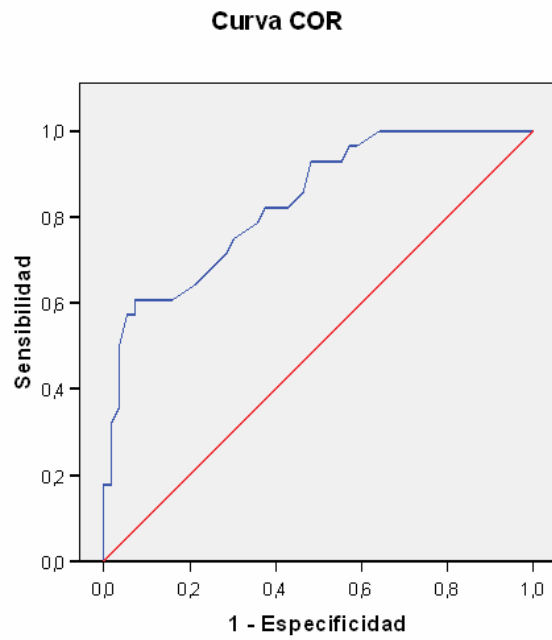
	Análisis multivariante		
	RR	95% IC	p
QRS>120 Si/No	9.3	1.3-48.5	0.008
Diámetro diastólico por cada 5 mm de aumento	1.6	1.1-2.5	0.026
Tratamiento con betabloqueante Si/No	0.24	0.06-0.9	0.039
Fibrilación auricular Si/No	25.1	4.4-143.6	<0.001

Leyenda: Variables introducidas en el análisis multivariado: Edad (5años-unidad de cambio), Fracción de eyección (5Unidades-unidad de cambio, diámetro diastólico (5mm-unidad de cambio desde 55mm), nefropatía, Fibrilación auricular, QRS>120, abstinencia vs moderación en la ingesta, tratamiento con betabloqueantes, IECAo ARAII, digoxina o diuréticos del asa.

Con estas variables la probabilidad de muerte cardiológica o trasplante o muerte súbita recuperada se puede estimar mediante la siguiente formula matematica de prediccion: $\exp(z) / 1 + \exp(z)$; siendo $Z = -5.7 - 1.4$ (Betabloqueante: Si=1, No=0) + 2.2 (QRS>120mseg: Si=1, No=0) + 3.2 (Fibrilación auricular: Si=1, No=0) + 0.5 (Diámetro diastólico: 55-59mm=1, 60-64mm=2, 65-69mm=3, 70-74mm=4, 75-79mm=5)

La bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 5.8 (p=0.56), para el modelo global. El modelo presenta una capacidad predictiva del 83% que es el área bajo la curva ROC. (C=0,83 (IC95% 0.74 – 0.82) p<0,001) (ilustración 81).

Ilustración 82: Validación del modelo predictivo para evento combinado Muerte cardiológica, trasplante o muerte súbita recuperada



Leyenda: El modelo presenta una capacidad predictiva del 83%, área bajo la curva ROC. (C=0,83 (IC95% 0.74 – 0.82)
p<0,001

8.11. Comparación de las características clínicas y consumo alcohólico entre una cohorte de pacientes con alcoholismo severo ingresados en servicio de digestivo y otra de pacientes alcohólicos con Miocardiopatía dilatada.

Durante un periodo de 11 meses, comprendidos entre febrero de 2012 y enero de 2013 se identificaron 35 pacientes con un consumo alcohólico >80 gramos al día durante al menos 5 años que habían sido ingresados por diferentes motivos en la planta de hospitalización del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Ninguno de los 35 pacientes (0%) presentó alteraciones ecocardiográficas compatibles con el diagnóstico de Miocardiopatía dilatada alcohólica. Sólo en un paciente se identificó una historia de un familiar con Miocardiopatía dilatada. Las características clínicas, analíticas y parámetros derivados del estudio electro/ ecocardiográfico de estos pacientes se resumen en la tabla 22 conjuntamente con los de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica. Entre ambas poblaciones no se identificaron diferencias a nivel de edad, género, incidencia de HTA, diabetes o dislipemia. La duración y cuantía del consumo alcohólico entre ambos grupos también resultó similar.

El grupo con cardiopatía tuvo una mayor prevalencia de hábito tabáquico y de diagnóstico de EPOC. El grupo con Miocardiopatía alcohólica tuvo un diámetro diastólico mayor y una fracción de eyección menor.

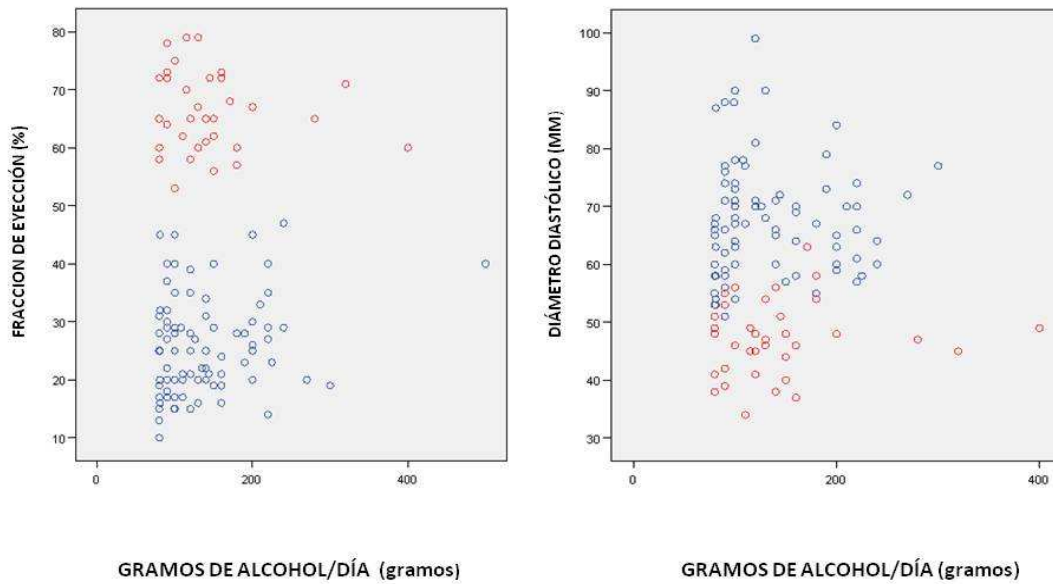
Ambas cohortes se analizaron de manera conjunta para tratar de identificar una correlación entre la cuantía total de la ingesta alcohólica y el grado de dilatación ventricular izquierda o de disfunción sistólica y diastólica. No se identificó ninguna correlación entre la cantidad de alcohol consumida al día, la duración de la ingesta alcohólica o la dosis acumulada de alcohol con el diámetro diastólico, fracción de eyección o velocidad máxima de la onda E (ilustraciones 82, 83, 84).

Tabla 23: Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas de las cohortes de sujetos con Miocardiopatía dilatada alcohólica y alcohólicos crónicos ingresado en el servicio de digestivo

	MIOCARDIOPATIA ALCOHÓLICA N=94	ALCOHÓLICOS INGRESADOS POR PATOLOGIA DIGESTIVA (N=35)	Valor P
Edad al inicio seguimiento	50±10	51±11	0.1
Varones	99	94	0.4
Mujeres	1	6	0.4
Patrón de consumo			
Consumo medio de alcohol (gramos)	136±64	142±69	0,7
Duración de alcoholismo (años)	24±12	23±13	0,8
Dosis acumulada (Kg)	1190±880	1122±701	0,7
Comorbilidades			
Tabaquismo, (%)	50	57	0.009
Dislipemia, (%)	30	17	0.1
Diabetes, (%)	23	11	0.1
HTA, (%)	36	26	0.3
EPOC, (%)	31	11	0.025
Nefropatía, (%)	7	6	0.7
ECG			
Ritmo sinusal (%)	66	97	<0.00 1
Fibrilación auricular (%)	34	3	<0.00 1
Duración QRS (mseg)	111±29	92±11	<0.00 1
Ecocardiograma			
Diámetro diastólico (mm)	68±9.58	47±6.5	<0.00 1
Fracción de eyección (%)	26±9	66±7	<0.00 1
Analítica			
Hemoglobina (g/dl)	14±1.4	12±3	<0.00 1
Creatinina (mg/dl)	1.2±0.3	0.9±0.6	<0.00

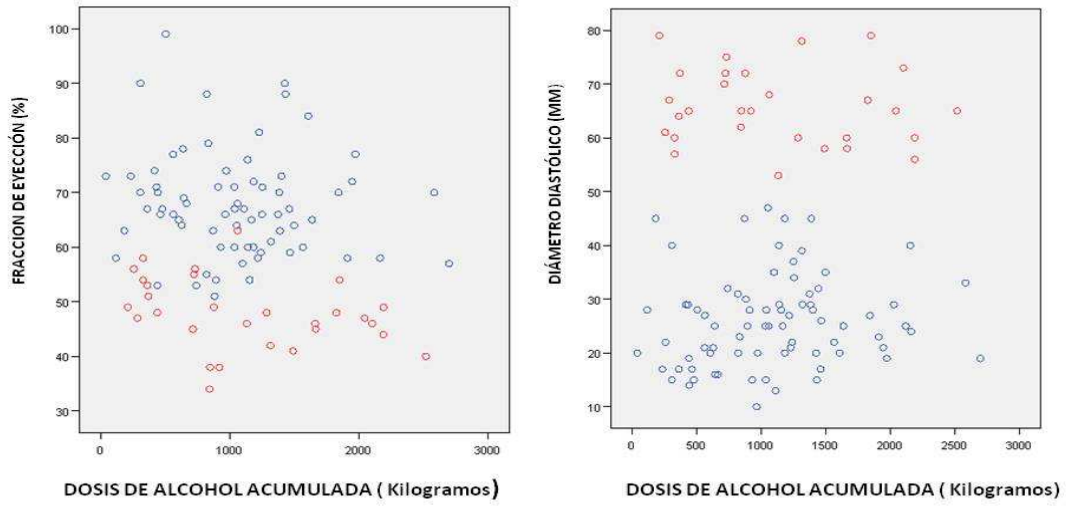
			1
ALAT (U/L)	88±230	114±262	0.6
ASAT(U/L)	55±98	109±79	0.006
GGT(U/L)	154±250	584±687	<0.001
Bilirrubina(mg/dl)	1.9±3.3	3.8±2.9	0.009

Ilustración 83: Relación entre la cantidad de consumo de alcohol diario y la fracción de eyección y el diámetro diastólico conjuntamente en la población conjunta de alcohólicos con y sin cardiopatía



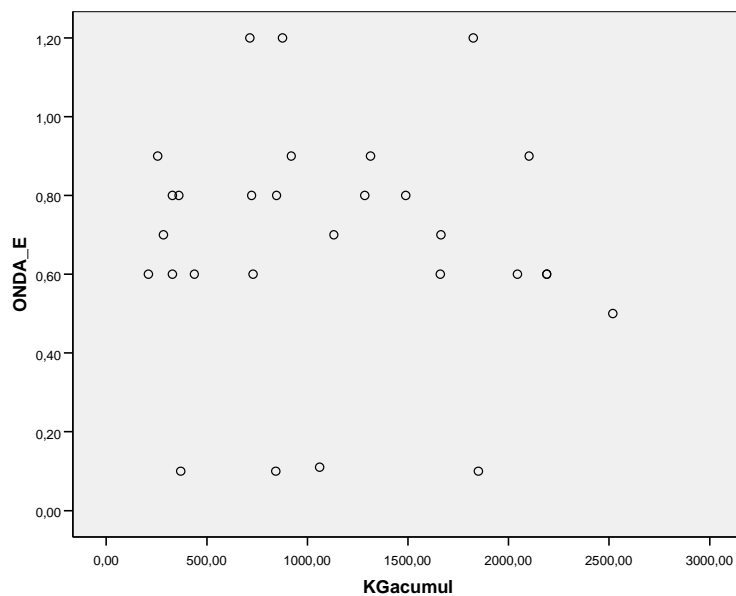
Leyenda: En azul: población de pacientes con miocardopatía alcohólica. En rojo: pacientes consecutivamente ingresados en el servicio de digestivo y con un consumo superior a 80gr al día

Ilustración 84: Relación entre la dosis acumulada estimada de alcohol y la fracción de eyección y el diámetro diastólico



Leyenda: En rojo: población de pacientes con miocardiopatía alcohólica. En azul: pacientes consecutivamente ingresados en el servicio de digestivo y con un consumo superior a 80gr al día.

Ilustración 85: Relación entre la dosis acumulada estimada de alcohol y la velocidad de la onda E del llenado transmitral de una población de pacientes con consumo de >80gramos de alcohol al día ingresados en la planta del Sº de digestivo



CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN

“El vino es cosa admirablemente apropiada al hombre, tanto en estado de salud como en el de enfermedad, si se administra oportunamente y con justa medida, según la constitución individual”
(Hipócrates)

9. DISCUSION

Este estudio describe la historia natural de la Miocardiopatía dilatada alcohólica en el contexto clínico y terapéutico actual. Su supervivencia libre de trasplante cardíaco es comparada con el de una población con Miocardiopatía dilatada no asociada a alcohol. Del mismo modo, se han identificado variables con relevancia en el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad, que han permitido elaborar un modelo predictivo de la evolución de estos pacientes. Finalmente se ha analizado la influencia que ejercen los distintos grados de consumo alcohólico en el desarrollo y mantenimiento de esta cardiopatía.

9.1. Pronóstico e historia natural a largo plazo de la miocardiopatía dilatada alcohólica.

Nuestro conocimiento sobre el pronóstico a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica proviene de un grupo reducido de estudios que, además de aportar datos contradictorios, fueron completados en tiempos en los que todavía no estaban disponibles la mayoría de los actuales tratamientos de la insuficiencia cardíaca (16, 17, 56, 70-72)(tabla 23). Los inhibidores del eje renina-angiotensina solamente fueron empleados de forma sistemática en dos trabajos (17, 56), el tratamiento con betabloqueantes únicamente en el 9% de los pacientes de uno de ellos (17) y los antagonistas de la aldosterona, o no se reporta el dato, o lo que es más probable, no fueron pautaron. Además, debido a la época en la que se completaron estos trabajos, los pacientes tampoco se pudieron beneficiar del implante de desfibriladores automáticos ni de dispositivos de resincronización.

En contraposición con esto, nuestra serie de pacientes fue tratada con la mayor parte de estas terapias (Tabla 23), y acorde con las recomendaciones de las actuales y principales guías clínicas. En el momento de la evaluación clínica inicial, el 96% de los individuos estaban recibiendo IECA/ARAII, el 62% betabloqueantes y el 49% antagonistas de la aldosterona. Al final del seguimiento, estas cifras se aumentaron hasta un 84%, 76% y 57%, respectivamente.

En este contexto, pudimos comprobar que la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica es muy variable y que, según su pronóstico a largo

plazo, se pueden diferenciar tres grandes grupos de individuos con una representación similar. Aproximadamente un tercio de los sujetos tiene una mala evolución, pues fallece o requieren un trasplante cardiaco. Otro tercio de los pacientes permanece clínicamente estable aunque sin conseguir mejorar la función cardiaca. Finalmente, el tercio restante experimenta una recuperación sustancial de la función cardíaca sin sufrir eventos clínicos mayores (muerte cardiaca o trasplante).

Como se puede apreciar en la tabla 23, que resume la evolución y variables clínicas analizadas en los principales trabajos sobre la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica, la supervivencia libre de trasplante cardiaco parece haber ido mejorando desde los primeros estudios hasta la actualidad.

Nuestra población, a pesar de ser la que partía de una peor situación clínica inicial, fue la que mostró un curso clínico más favorable. Probablemente debido a la propia naturaleza de nuestro centro, que es de referencia en Trasplante cardiaco, y que recibe pacientes que con frecuencia están en un estadio más avanzado de su enfermedad.

Comparado con nuestro evento combinado de mortalidad o trasplante cardiaco del 34% a 10 años, Demakis y Haissaguerre reportaron una mortalidad del 42% y 69% a 3 y 7 años respectivamente, Gavazzi una incidencia de muerte o trasplante del 59% a 7 años y Fauchier del 50% para abstinentes y del 70% para no abstinentes a 10 años. A estos datos habría que añadir los trabajos de McDonald y Guillo, ambos con una mortalidad del 40%, en un espacio menor de seguimiento, pero que no han sido incluidos en esta tabla-resumen. El primero porque las variables analizadas fueron escasas y no recogidas de forma sistemática. El segundo porque únicamente englobó a 13 pacientes (55,71).

Como se puede apreciar, solamente la población analizada por Prazak (72) mostró una mortalidad inferior a la nuestra, pero en clara relación con la desproporcionada mejor situación clínica con que partía esta cohorte al inicio del seguimiento. Comparado con nuestra cohorte, sus pacientes partían de una menor edad media y tiempo de evolución de los síntomas de insuficiencia cardiaca, de unos mejores parámetros hemodinámicos y fracción de eyección, y tenían una menor presencia de clase funcional avanzada.

Tabla 24: Principales estudios de historia natural a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica

	DEMAKIS,1974.(<u>70</u>)	HAISSAGUERRE,19 89 (16)	PRAZAK , 1996 (<u>72</u>)	FAUCHIER,20 00 (<u>56</u>)	GAVAZZI,2000.(<u>17</u>)	ESTUDIO ACTUAL
Número pacientes	57	110	23	50	79	94
Edad media (años)	40.5	47±11	47±8	49±11	45±10	49.6±10
Duración de los síntomas de ICC (meses)	10.5	No aportado	20±22	20±28	20±27	32±5
% NYHA III-IV	No valorado	No aportado	52	44	35	67
% FA	No valorado	No aportado	22	No valorado	15	35
FEVI media	No valorado	39±11	30±12	35±12	28±9	26±
PAP media (mmHg)	No valorado	21±9	23±10	18±8	22±11	33±13
PCP (mmHg)	No valorado	No aportado	17±8	13±8	18±11*	23±12
Indice cardiaco (l/min/m.2)	No valorado	No aportado	No valorado	3.06±0.9	3.01±0.95	2.2±0.5
% IECA/ARAII	0	0	No valorado	46-81	81	96
% Betabloqueante	0	0	0	0	9	59
% Inh. aldosterona	No valorado	No aportado	No valorado	No valorado	No valorado	49
% Abstinentes	31.6	45% (abstinencia o reducción)	No valorado	45	74.6	62.7
% No abstinentes	68.4	55%	No valorado	55	25.4	37.3
% No abstinentes con consumo excesivo	No valorado	100%	No valorado	30	No valorado	5.3
% No abstinentes con consumo moderado	No valorado	0	No valorado	25	No valorado	81
MUERTE+TRASPLAN TE	3 años: 42%	69% a 10 años (mortalidad cardiac) 93,8% en abstinentes o reducción 49% en no abstinentes	10años: 19%	10 años: 50% abstinentes 70% Noabstinentes	7 años: 59% 55% abstinentes 73% Noabstinentes	3años: 20% 10años: 34% Absti 37% Modera: 28% Persisten:60

							%
--	--	--	--	--	--	--	---

En nuestra opinión, el mejor pronóstico de nuestra serie se ha podido deber fundamentalmente a dos factores. Por un lado a las mejoras terapéuticas, y por otro al alto grado de cumplimiento de abstinencia o de reducción de la ingesta alcohólica

Los betabloqueantes, que resultaron ser uno de nuestros principales predictores de buen pronóstico, acabaron siendo pautados al 76% de los pacientes al final del seguimiento. En comparación con el resto de trabajos, este porcentaje es al menos siete veces superior al conseguido por Gavazzi, en el único estudio en el que estaba disponible esta medicación (17). Los inhibidores del eje renina-angiotensina, aunque no alcanzaron una relevancia estadísticamente significativa, también pudieron haber contribuido a la mejora de la supervivencia encontrada. Su utilidad en esta patología parece estar avalada por su probado beneficio en la Miocardiopatía dilatada (307-309) y por la mejora del pronóstico que se encontró en los estudios en los que se emplearon este tipo de fármacos (17,56). Comparado con aquellos trabajos en los que únicamente se utilizaron diuréticos y digitálicos (70,71) las series de Gavazzi y Fauchier mostraron mejor evolución de estos pacientes(17,56). A su vez, y en favor de su beneficio, también existen datos desprendidos de modelos experimentales en los que el bloqueo de este eje hormonal consigue mejorar el pronóstico de esta patología (170). Probablemente, la razón por la cual el tratamiento con IECA-ARAI no alcanzó un beneficio estadísticamente significativo estuvo relacionado con el tamaño de nuestra cohorte y con que fueron prescritos de forma homogénea a la práctica totalidad de los pacientes. Por último, la mejor evolución de nuestra población pudo estar también en relación con el pequeño porcentaje de pacientes que mantuvieron un consumo persistentemente abusivo, por encima de 80g/día, durante el seguimiento. Este grupo, de claro peor pronóstico, representó únicamente el 5% de nuestra

cohorte completa y solamente el 19% del subgrupo de incumplidores de la abstinencia. Por el contrario, la mayoría de pacientes de nuestra serie (64%) dejaron de consumir alcohol completamente y el 81% de los que continuaron bebiendo lo hicieron sólo de forma moderada, lo cual se asoció a un pronóstico superponible al de los abstinentes.

El cumplimiento de abstinencia parece haber sido menor en los trabajos que nos precedieron. En el caso de Fauchier, los bebedores excesivos representaron el 30% de la población total del estudio (56). En los de Gavazzi (17) y Prazak(72), aunque no se distinguió consumo excesivo de moderado, se señaló que el cumplimiento de abstinencia fue bajo. Finalmente, Demakis informó que sus pacientes no abstinentes supusieron el 69% de la población total(70), lo que hace presuponer, que aquellos con un consumo excesivo muy probablemente superó a nuestro 5%.

9.2. Comparación del pronóstico con una población de Miocardiopatía dilatada idiopática.

Desde hace décadas es relativamente sencillo encontrar en la literatura pequeñas series o casos clínicos de pacientes con Miocardiopatía alcohólica que tienen una evolución favorable, especialmente si cumplen abstinencia o moderación en el consumo. Sin embargo, su historia natural y pronóstico a largo plazo comparados con los de la forma idiopática ha sido motivo de controversia (17, 56, 72, 119). Mientras que unos autores defienden un curso más benigno en la Miocardiopatía dilatada alcohólica (72,119), otros parecen haber demostrado exactamente lo contrario (17,56)

Muchos de estas discrepancias pudieron surgir de una ausencia de homogeneidad entre las cohortes comparadas. La población con Miocardiopatía alcohólica de Haissaguerre partió de una significativa mejor fracción de eyección que los individuos con la forma idiopática. Gavazzi por su parte reclutó a una población con miocardiopatía dilatada con un mayor porcentaje de empleo de betabloqueantes e IECA que en la cohorte de alcohólicos. Finalmente, los dos últimos trabajos, en los que se encuentra un peor pronóstico de la forma alcohólica, a diferencia de los previos, se

completaron empleando IECA. Lo cual hizo suponer a Gavazzi que estos fármacos eran más beneficiosos en la forma idiopática que en la alcohólica.

Por todo esto, uno de los principales objetivos de este trabajo ha sido aclarar si existen diferencias entre el pronóstico de la MCD asociada a un consumo excesivo de alcohol con respecto al resto de formas de MCD.

Para poder confrontar la evolución de ambas patologías se construyó un grupo control constituido por 2 pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática por cada paciente incluido con Miocardiopatía alcohólica. Para conseguir poblaciones homogéneas y así una comparación rigurosa, los individuos controles, que padecían la forma idiopática, debían haber sido atendidos en el mismo ámbito clínico, planta de hospitalización o consultas externas, además de en el mismo mes y año que cada caso con Miocardiopatía alcohólica correspondiente. De esta forma se consiguió que ambas cohortes partieran de una similar situación clínica inicial y que se beneficiaran de un mismo tratamiento. Los principales parámetros asociados al pronóstico de la enfermedad, como la edad media, la fracción de eyección, la prevalencia de fibrilación auricular y distintos parámetros funcionales y hemodinámicos, resultaron equivalentes en ambas cohortes (tabla 18). La única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue un mayor tiempo de evolución de los síntomas en los pacientes con la forma idiopática. Sin embargo esto no pareció tener gran relevancia clínica pues en términos absolutos sólo se correspondió con 4-5 meses de diferencia. El tratamiento en la visita inicial también resultó ser similar en ambas cohortes.

La Miocardiopatía dilatada alcohólica tuvo una mejor supervivencia libre de trasplante cardíaco que la forma idiopática. La mortalidad, mayor en la Miocardiopatía dilatada alcohólica, no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (18 vs 13%, $p=0,3$), y el trasplante de corazón fue más frecuente en la forma idiopática (35 vs 15%, $p=0,01$).

Esta mejor evolución de los pacientes con la forma alcohólica parece contradecir lo observado por Gavazzi (17) y Fauchier (56) y ser coherente con lo defendido por Haissaguerre (119) y Prazak (72).

Sin embargo, estas aparentes discrepancias, motivo de controversia, podrían explicarse atendiendo a la proporción de abstinentes que conformaban las distintas poblaciones de estos estudios.

En nuestra serie se dio la mayor tasa de cumplimiento de abstinencia de todos los estudios realizado sobre este tema (tabla 20). Además, el subgrupo de pacientes incumplidores de abstinencia estuvo fundamentalmente compuesto por bebedores moderados, que resultaron tener un curso equivarable al de los abstinentes. El grupo con consumo persistentemente abusivo representó únicamente al 5% de la población total. Por el contrario, en los dos trabajos en los que se describió un peor pronóstico de la forma alcohólica con respecto a la idiopática (17,56), las cohortes de alcohólicos estuvieron compuestas por un 30% y 25% de pacientes con consumo persistentemente elevado.

Sin embargo, la proporción de abstinentes no parece explicar completamente las diferencias de pronóstico entre ambas formas de Miocardiopatía dilatada. En los trabajos de Gavazzi y Fauchier, a diferencia de lo ocurrido con la cohorte de Haissaguerre y la nuestra, los individuos abstinentes únicamente igualaron, pero superaron la supervivencia de la Miocardiopatía dilatada idiopática.

A este respecto, Gavazzi propuso que los IECA pudieran promover un efecto más positivo sobre la forma idiopática que sobre la alcohólica. Esto no parece verosímil, una vez completado nuestro estudio, pues si bien Haissaguerre no pudo pautar de manera generaliza estos fármacos, en el nuestro sí se hizo y la forma alcohólica tuvo mejor pronóstico.

Finalmente, es posible que existan otros factores no conocidos hasta el momento que puedan tener relevancia a este respecto. La propia naturaleza del diagnóstico de presunción de la Miocardiopatía alcohólica podría estar implicada. La existencia de individuos con otras formas de Miocardiopatía dilatada dentro de la definición de Miocardiopatía alcohólica podría ser una explicación de que en algunos casos se igualaran los pronósticos de ambas entidades. No es descabellado pensar que individuos diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica, por consumir más de 80 gramos de alcohol al día, pudieran padecer o asociar otras formas de Miocardiopatía dilatada. El continuo descubrimiento de mutaciones patogénicas en genes implicados en el desarrollo de Miocardiopatía dilatada hace sospechar que muchos de los casos

antiguamente diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica se podrían haber correspondido realmente con formas de origen genético-familiar. Mientras que en la época en la que se completaron los primeros estudios se reconocía el origen familiar en menos del 2% de los casos, con los genes conocidos en la actualidad, se estima que las mutaciones podrían ser responsables de aproximadamente un 40% de las Miocardiopatías dilatadas (78). Por este motivo, consideramos que para esclarecer algunos aspectos sombríos de esta enfermedad es necesario realizar un estudio de los genes implicados en el desarrollo de Miocardiopatía dilatada en los pacientes diagnosticados de Miocardiopatía alcohólica. Una vez separados de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica aquellos individuos con mutaciones que justifiquen la cardiopatía por sí mismas se podrán extraer conclusiones más fidedignas a este nivel.

9.3. Predictores de eventos en la Miocardiopatía dilatada alcohólica.

La predicción de eventos en la Miocardiopatía dilatada alcohólica tiene especial importancia debido a la amplia variabilidad de cursos evolutivos que puede tener esta patología. La correcta identificación de los sujetos con peor pronóstico tendría utilidad, no sólo con fines informativos para el paciente, sino también para una correcta indicación de desfibriladores automáticos y eficiente derivación a centros de referencia en trasplante cardiaco.

Los trabajos que nos precedieron describieron una serie de parámetros predictores de mal pronóstico (16, 17, 56, 70-72), que globalmente, pueden considerarse corcondantes con los identificados en nuestra serie. Prazak encontró que el grado funcional avanzado NYHA III-IV, el reflejo hepato-yugular y el uso de diuréticos fueron predictores de mortalidad en sus pacientes (72). Estos datos, que reflejan una peor situación funcional, o un estado de descompensación de insuficiencia cardiaca, son coherentes con los resultados de nuestro trabajo. Los pacientes de nuestra serie que mejoraron su capacidad funcional hasta un grado NYHA I-II durante el seguimiento sufrieron claramente menos eventos.

Haissaguerre (16) y Fauchier (56) estudiaron también un número importante de variables clínicas y hemodinámicas. Lamentablemente, el análisis se realizó conjuntamente, sin diferenciar la población con Miocardiopatía alcohólica de la

que padecía la forma idiopática. Ambos coincidieron en la importancia del diámetro diastólico y la abstinencia alcohólica, además de reseñar la relevancia de parámetros hemodinámicos como las presiones arteriales pulmonares y la capilar pulmonar, que no resultaron significativos en nuestro trabajo por el escaso número de cateterismos derechos realizados (16,56). Además de estos parámetros, Haissaguerre defendió nuevamente la relevancia del grado funcional y de los signos de insuficiencia cardiaca (16), y Fauchier del diámetro sistólico y de la variabilidad del RR y las taquicardias ventriculares en el holter(56), que nosotros no estudiamos.

Como única discrepancia con estos autores destaca que en nuestro trabajo la fracción de eyección de la visita inicial careció de valor pronóstico. Este hecho pudo deberse a dos motivos. Primero, a la relativa homogeneidad que tuvo este parámetro entre nuestros pacientes al inicio del seguimiento. La condición de que nuestro servicio sea centro de referencia de trasplante pudo provocar que la gran mayoría de pacientes iniciara el seguimiento con una similar y reducida fracción de eyección, y que esto no permitiera extraer conclusiones debido al limitado tamaño de la cohorte.

La otra opción que podría explicar este hecho es que la fracción de eyección no fuera un buen predictor de eventos en la Miocardiopatía alcohólica, como ya ha sido defendido por otros autores en la Miocardiopatía dilatada (192). Sin embargo, esta posibilidad no parece verosímil porque el subgrupo de nuestros pacientes que alcanzó una fracción de eyección $\geq 40\%$ durante el seguimiento no sufrió eventos cardiacos mayores.

En nuestra cohorte se encontró que la presencia de fibrilación auricular, una duración del QRS mayor de 120mseg y la ausencia de tratamiento betabloqueante, se asociaron de forma independiente a un curso clínico peor.

Estos tres factores, aún no habiéndose descrito previamente en Miocardiopatía alcohólica, son reconocidos factores pronóstico en otras formas de Miocardiopatía dilatada (119, 307, 308, 311-315) y han servido para diseñar un modelo predictivo que deberá ser validado en otras series.

A este nivel, es importante destacar que la consecución de una fracción de eyección $\geq 40\%$ seleccionó a un subgrupo de pacientes con especial buen pronóstico. Ningún individuo falleció o precisó trasplante cardiaco habiendo

superado esta cifra, y la incidencia del resto de eventos estudiados fue también claramente mejor.

La falta de significación pronóstica del cese completo del consumo de alcohol, único factor independiente de riesgo de los estudios que nos han precedido, se analiza de forma detallada posteriormente.

Finalmente, por la importante incidencia de muerte súbita, de descargas apropiadas de los desfibriladores implantados y de muertes súbitas recuperadas en la población de Miocardiopatía alcohólica, se decidió valorar todas estas variables en forma de un evento combinado. Este análisis es inédito pues, aunque desde hace décadas se sospecha una elevada incidencia de eventos arrítmicos entre los alcohólicos (190,191), los datos aportados por los estudios de historia natural son francamente escasos o inexistentes. Solamente Fauchier, trece años después de publicar su trabajo, revisó la incidencia de eventos arrítmicos de su cohorte de pacientes. En un editorial al respecto defendió que se reducía la casuística de eventos arrítmicos potencialmente letales entre aquellos pacientes que cumplían abstinencia (15).

En nuestro trabajo se ha valorado este aspecto a través del análisis de un evento arrítmico combinado que aglutina los principales acontecimientos arrítmicos. Se encontró que la nefropatía, el QRS >120mseg y el diámetro diastólico aumentado estuvieron sobrerrepresentados entre los individuos que padecieron estos eventos (tabla 19), como ha sido descrito en otros escenarios, como el de la cardiopatía isquémica (315). Al realizar un estudio multivariado se comprobó que el QRS >120 mseg y la ausencia de tratamiento con betabloqueantes, como ya ha sido descrito previamente en otros trabajos sobre prevención de muerte súbita, fueron predictores independientes de este evento (307-309, 315).

9.4. Impacto de la mejora de la fracción de eyección. Predictores de mejora de la fracción de eyección.

Hasta este trabajo, ningún estudio había investigado el impacto que tiene la normalización de la fracción de eyección en el pronóstico a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica (16, 17, 56 , 70-72). La información

disponible se limitaba a descripciones de la evolución de la misma en función del nivel de ingesta mantenido durante el seguimiento. En relación con esto, el único predictor de mejora de la función sistólica identificado, y con cierta controversia entre autores, era la abstinencia alcohólica (17,56).

En nuestra población, el hecho de alcanzar una fracción de eyección superior al 40% ha adquirido importancia clínica pronóstica por primera vez al seleccionar un grupo de individuos que no sufrió ningún evento cardiovascular mayor (muerte cardíaca o trasplante). Más aún, aunque esta cifra no fue incluida en ninguno de los análisis multivariado realizados por no formar parte de la evaluación inicial de los pacientes, resultó también predictora de buen pronóstico del resto de eventos estudiados.

Por lo tanto, tras estos resultados, la normalización o mejora de la fracción de eyección se ha constituido en un verdadero objetivo clínico y en un interesante parámetro para predecir la evolución que van a seguir estos pacientes.

En este trabajo se han analizado los predictores de mejora de la función sistólica desde dos puntos de vista diferentes. Por un lado, atendiendo únicamente a la consecución de este objetivo. Por otra parte, y quizás de forma más exigente, considerando esta mejora únicamente cuando se producían mejoras substanciales, de al menos diez unidades porcentuales.

Las variables predictoras de ambos eventos fueron prácticamente superponibles pues 35 de los 39 individuos que mejoraron su fracción de eyección $\geq 40\%$, lo hicieron cumpliendo los requisitos de mejora substancial. Tras completar el estudio multivariado, la duración del QRS y el diámetro diastólico resultaron ser predictores independientes de ambos eventos, tal y como ya ha sido descrito en la Miocardiopatía dilatada de cualquier origen (311-317). De acuerdo con la mayoría de los autores, la abstinencia alcohólica completa también adquirió relevancia pronóstica (17, 52, 54, 55, 114, 120, 121). El tratamiento con betabloqueantes y el ritmo sinusal, aún sin alcanzar el mismo nivel de significación estadística, quedaron incluidos entre las variables que forman parte del modelo predictor. Estas, al igual que las previas, tendrán

que ser validadas en otras cohortes externas, aunque ya hayan sido valoradas en otras formas de Miocardiopatía dilatada (307, 308, 317).

El rol de la abstinencia alcohólica como factor fundamental de la recuperación de la fracción de eyección no es novedoso. En modelos experimentales el consumo excesivo de alcohol ha sido vinculado con una depresión de la función sistólica miocárdica (31, 122, 124, 274, 279-281). Sin embargo, su importancia relativa y la cantidad necesaria para producir el efecto deletereo han sido motivo de controversia (22,28). Por otro lado, aunque que Gavazzi (17), y un número importante de autores (52, 54, 55, 114, 120, 121) han defendido durante décadas su papel central a este nivel, Fauchier no encontró diferencias entre su cohorte de abstinentes y la de consumidores persistentes (56). Lazarevic, por su parte, encontró que los diámetros ventriculares a partir de los 5 años de iniciar el consumo excesivo de alcohol se veían aumentados. Sin embargo, no siguió aumentando a en los grupos de mayor evolución del consumo ni se produjo una disminución extra de la fracción de eyección. Esto le llevó a señalar que posiblemente el daño miocárdico por alcohol se produce al principio y luego se estaciona, independientemente del consumo mantenido. Finalmente, Nicolas quiso matizar este aspecto distinguiendo entre consumo moderado y consumo persistentemente elevado. Encontró que los bebedores abusivos empeoraron claramente su función sistólica y que, por el contrario, la reducción del consumo de alcohol por debajo de 80 gramos al día fue equivalente a la abstinencia a nivel de evolución de la fracción de eyección (52). Lamentablemente, la mayor parte de estos estudios, expusieron sus conclusiones sin haber completado un auténtico estudio multifactorial de las distintas variables que potencialmente implicadas.

En nuestra cohorte, aquellos pacientes que mantuvieron un consumo elevado de alcohol durante el seguimiento mostraron claramente un deterioro de su función sistólica. Probablemente esto no alcanzó significación estadística debido al escaso número de pacientes (n=5) incluidos en esta subpoblación. Por el contrario, tanto abstinentes como bebedores moderados mejoraron su fracción de eyección de forma significativa y sin mostrar diferencias entre ambos grupos. Lamentablemente, los grupos no resultaron homogéneos al

inicio del seguimiento. El subgrupo de abstinentes presentó una prevalencia significativamente mayor de $QRS > 120$ mseg. Esto pudo actuar como factor de confusión pues, al igual que en el resto de eventos estudiados, el QRS resultó ser uno de los principales predictores de recuperación de la fracción de eyección. Congruente con ello es el resultado del estudio multivariado, en donde se tiene en cuenta esta interacción, y en el que la abstinencia alcanzó significación estadística como predictor independiente de recuperación de fracción de eyección y de mejora substancial de la misma.

A pesar de ello, y de acuerdo con los hallazgos de Nicolás, cuando se repitió el análisis multivariado excluyendo a los bebedores persistentes, y por lo tanto comparando abstinencia únicamente con moderación, la primera perdió su significación estadística. Esto ocurrió tanto en el análisis del evento de consecución de una fracción de eyección $\geq 40\%$ ($p = 0.067$), como en el de una mejora substancial de la fracción de eyección ($p = 0.061$). Sin embargo, y por la proximidad a la significación estadística de estos ($p < 0.10$), la abstinencia quedó incluida en ambos modelos predictivos de mejora de la contractilidad.

9.5. Impacto del cese del consumo de alcohol. Abstinencia

Uno de los resultados que puede resultar más llamativo de este estudio es el hecho de no encontrar diferencias significativas entre la evolución que mostraron los pacientes que continuaron bebiendo alcohol moderadamente y la de los que cumplieron una abstinencia completa. En nuestra cohorte, únicamente el subgrupo minoritario de pacientes que continuó bebiendo excesivamente sufrió un claro empeoramiento de su pronóstico.

Desde hace décadas, el cese completo de la ingesta de etanol ha sido una medida repetidamente demandada a los pacientes que padecen Miocardiopatía dilatada alcohólica (15-17, 55, 70). Su fundamento se suele sustentar en la evidencia aportada básicamente por tres tipos de estudios: experiencia adquirida de casos clínicos aislados, modelos experimentales y estudios de pronóstico a largo plazo en cohortes seleccionadas. (29, 31, 32).

Los primeros de ellos, quizás, son los de menor peso específico. Se trata simplemente de casos clínicos o pequeñas series de pacientes que, en los que

tras un periodo más o menos prolongado de abstinencia, se produce una recuperación de su sintomatología y/o función sistólica (50, 51, 55, 57, 58, 115,121). Se citan repetidamente en la literatura, pero no son estudios controlados y por lo tanto sus conclusiones deben ser tomadas con precaución. El segundo grupo de trabajos está compuesto por experimentos controlados, ya clásicos, en los que se observaba que tras una ingesta significativa de alcohol se producían cambios hemodinámicos sugerentes una disminución de la contractilidad miocárdica, especialmente en alcohólicos crónicos y en disfunción ventricular. Sin embargo, en ellos, las dosis moderadas de alcohol nunca produjeron un deterioro clínico ni hemodinámico. Regan comprobó como una dosis moderada de alcohol de 6oz de whisky, a diferencia de los provocados por una cantidad de 12oz, no alteró ni el volumen-latido ni la presión telediastólica (32). Además, en este subgrupo de individuos que consumió dosis moderadas de alcohol tampoco se reprodujeron los cambios en el perfil metabólico observados en los que bebieron 12oz. Por su parte, Greenberg y Kalbaek no encontraron descompensaciones hemodinámicas con ingestas respectivamente de 0,8g y 0,9g de alcohol por Kilogramo de peso en individuos con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica (31). Es más, mejoró su gasto cardíaco y disminuyeron las resistencias periféricas y presiones pulmonares.

Finalmente, los estudios de historia natural a largo plazo de esta enfermedad parecen tener como denominador común el hecho de encontrar una evolución más favorable entre los pacientes que cumplen abstinencia (15-17, 55, 70). Sin embargo, aunque esta observación puede ser verosímil, de los datos aportados estos trabajos no se puede deducir que el consumo moderado de alcohol es nocivo para estos pacientes.

El primero de los estudios que defendió la necesidad de la abstinencia para conseguir mejorar el pronóstico a largo plazo fue el de Demakis de 1974 (70). Los autores llegaron a esta conclusión tras observar que el subgrupo que mejoró clínicamente, y que no padeció eventos, estuvo compuesto por una mayor proporción de abstinentes que el resto de poblaciones que evolucionaban peor. Sin embargo, en este estudio no existió homogeneidad entre las subpoblaciones comparadas. En el propio texto se puede leer que la

cohorte que tuvo mejor evolución, además de estar compuesta por una mayor proporción de abstemios, presentaba al inicio del seguimiento, un significativo menor tiempo de evolución de la enfermedad. Este hecho es especialmente relevante en este trabajo pues el tiempo de evolución de los síntomas resultó ser precisamente el principal predictor de pronóstico. La segunda razón, también de especial importancia, es que la definición de abstinencia alcohólica englobó tanto el cese completo del consumo de alcohol como su reducción significativa. Así, en este trabajo, los consumidores moderados de alcohol estuvieron incluidos en ese grupo con supuesto mejor pronóstico.

Otro trabajo comunmente citado para justificar la necesidad de la abstinencia es el publicado por Guillo en 1997 (55). En este caso la defensa de la abstinencia se hizo tras comprobar que el subgrupo de individuos con mejor evolución estuvo compuesto por los 6 pacientes que habían dejado de beber alcohol. En contraposición con esto, los 3 pacientes de su estudio que mantuvieron una actitud errática o menos estricta con el consumo de alcohol sufrieron una evolución menos satisfactoria de la fracción de eyección. Sin embargo, si se analiza detenidamente a este segundo grupo se puede comprobar cómo sus hallazgos no se enfrentan a los nuestros. El único individuo de su población que consumió alcohol de manera moderada, a pesar de estar incluido en el grupo de evolución errática, mostró también una mejora de su fracción de eyección a lo largo del seguimiento y no sufrió ningún evento (55).

Teragaki completó en 1993 otro de los estudios habitualmente citados para defender la necesidad de la abstinencia alcohólica (50). Sin embargo, este trabajo únicamente incluyó a pacientes que habían dejado de beber completamente y los comparó con una cohorte de Miocardiopatía dilatada idiopática. Por lo tanto, de este estudio sólo se puede concluir que los individuos que cumplen abstinencia en la Miocardiopatía alcohólica tienen un mejor pronóstico que los de la forma idiopática. No se puede inferir que la abstinencia alcohólica sea un predictor de mejor pronóstico que el consumo moderado, pues esta comparación no fue llevada a cabo.

En los estudios de pronóstico a largo plazo de Haissaguerre, Fauchier y Gavazzi se defendió que era necesario mantener abstinencia alcohólica para cambiar la historia natural de la enfermedad. Para Haissaguerre el cumplimiento de abstinencia alcohólica provocaba que esta enfermedad tuviera mejor pronóstico que la Miocardiopatía dilatada idiopática, mientras que para Fauchier y Gavazzi esto hacía que se equipararan. Sin embargo, sus resultados tampoco parecen contradecir nuestras conclusiones. En el caso de los trabajos de Haissaguerre y Fauchier, la reducción significativa del consumo de alcohol, por debajo de 80 gramos al día, fue incluida en la definición del grupo considerado abstinentes (16,56). Por lo tanto, sus datos no permiten descartar que el pronóstico de los bebedores moderados sea diferente del de los abstinentes. Es más estos pacientes estarían incluidos entre los de mejor evolución. Finalmente Gavazzi, al igual que Ballester, defensores también de la abstinencia completa, no diferenciaron ni definieron el consumo moderado de alcohol en sus estudios en los que la abstinencia era superior al consumo persistente (17, 114). De este modo, no se pudo hacer ningún tipo de análisis al respecto y se desconoce si sus bebedores moderados quedaron integrados dentro del subgrupo de abstinentes o en el de los consumidores excesivos.

Por el contrario, Nicolás estudió específicamente a una población de bebedores moderados y no observó diferencias a nivel pronóstico durante un seguimiento de un año(52). Los autores, comprobaron que la fracción de eyección aumentó de forma similar en los abstemios que en aquellos pacientes que redujeron la ingesta de alcohol a menos de 60 gramos al día, y no hubo diferencias en los eventos. Al igual que en nuestro estudio, la fracción de eyección empeoró en los 8 pacientes que mantuvieron una ingesta de alcohol > 80 g por día.

Con respecto a nuestro trabajo, aunque la mayor prevalencia de QRS>120mseg entre los abstinentes pudo actuar como factor de confusión en el beneficio observado del consumo moderado sobre la fracción de eyección, esto no ocurrió en el análisis de la supervivencia a largo plazo. En este evento, la abstinencia no fue predictor independiente de mejora pronóstica. Como explica Kupari, la interacción entre alcohol e insuficiencia cardíaca es compleja (22). Aunque pudiera existir un beneficio de la abstinencia completa sobre la función contráctil miocárdica esto no se ha traducido en términos de

supervivencia a largo plazo. De acuerdo con este autor, parece necesario distinguir entre los efectos ejercidos sobre la contractilidad cardiaca de los producidos globalmente sobre todo el sistema cardiovascular.

Finalmente, es importante destacar que la recomendación categórica de una abstinencia completa se enfrentaba además a uno de los principales axiomas de la cardiología actual: el beneficio del consumo leve-moderado de alcohol sobre la morbimortalidad cardiovascular (59,73,112, 298). Desde hace décadas se conoce que el consumo controlado de etanol reduce la mortalidad gracias a los efectos que ejerce sobre la cardiopatía isquémica, la primera causa de muerte en nuestro entorno (112,209, 298). Más recientemente, se ha identificado que favorece también una reducción de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca, que es independiente de los efectos ejercidos a nivel coronario(61, 205-207), y que incluso permite la mejoría de la fracción de eyección en individuos con Miocardiopatía alcohólica.

Los mecanismos positivos posiblemente implicados son múltiples. Tras una ingesta de alcohol se produce una disminución de la postcarga, que se sigue de un descenso de la precarga. Estos efectos se han relacionado con un efecto diurético y quizás con una vasodilatación venosa(23, 29-31, 123, 275, 276). En relación con esto, se ha comprobado que dosis leve a moderadas de alcohol producen una reducción de la respuesta vasoconstrictora arterial a la norepinefrina (292) y un aumento del efecto diurético mediado por péptido natriurético y vasopresina (286,287).

Todos estos hechos, que ayudan a equilibrar hemodinámicamente a un paciente con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca permiten concluir que, incluso en el caso de que el consumo moderado de alcohol pudiera llegar a ser deletéreo para la contractilidad miocárdica, esto quedara minimizado o matizado por los efectos a nivel de todo el sistema cardiovascular. Es posible así que globalmente ejerza un efecto beneficioso (21-23, 278) y que no afecte a la supervivencia a largo plazo.

9.6. Características de la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica.

Según diversos estudios, conocemos que aproximadamente 1 de cada 200-400 individuos alcohólicos desarrolla Miocardiopatía dilatada (MCD) (176), y que entre el 10% y el 47% de las MCD se asocian a un consumo excesivo de alcohol (5, 16, 17, 56). Sin embargo, se desconocen las características que definen o diferencian a los pacientes con Miocardiopatía alcohólica de los alcohólicos sin cardiopatía y de los sujetos con MCD no asociada a alcoholismo.

Debido a este hecho, uno de los principales objetivos de nuestro estudio ha sido caracterizar a una población de Miocardiopatía dilatada alcohólica. Para ello, se decidió comparar nuestra cohorte de individuos con Miocardiopatía alcohólica con una de pacientes con MCD idiopática y con otra de alcohólicos que no habían desarrollado cardiopatía.

9.6.1. Comparación con una población con Miocardiopatía dilatada idiopática.

Hasta la fecha no se ha identificado ninguna característica histológica o inmunohistoquímica que se considere específica de la Miocardiopatía dilatada alcohólica y que, por lo tanto, permita diferenciarla de las formas de Miocardiopatía dilatada no asociadas a consumo alcohólico (6, 8, 9, 50). Probablemente, este hecho es consecuencia de la propia definición de la patología, que es en gran parte superponible al de la forma idiopática. En ambas entidades se exige la identificación de una dilatación y disfunción ventricular izquierda, en ausencia de una causa que lo justifique, principalmente cardiopatía isquémica, valvular o congénita (64,65,77).

Sin embargo, la similitud entre ambas entidades no radica únicamente en su definición. Este hecho se puso especialmente de manifiesto cuando se publicaron los primeros trabajos en los que se comparó la anatomía patológica de ambas entidades (8, 9, 50). Tanto la citología como la histología de los pacientes con Miocardiopatía alcohólica resultaron superponibles a las halladas en sujetos con miocardiopatía no asociada a consumo de alcohol. Únicamente, se identificó una afectación cuantitativamente mayor en las formas idiopáticas para un mismo tiempo de evolución de la enfermedad (50).

Nuestro estudio, enfocado desde un punto de vista clínico, ha comprobado que entre los pacientes con Miocardiopatía alcohólica existe una mayor prevalencia del género masculino, y de algunas comorbilidades como el hábito tabáquico, la broncopatía crónica, además de un mayor índice de masa corporal.

La mayor proporción de varones en esta patología puede explicarse desde varias perspectivas. Primero, desde una óptica sociocultural, debido a la propia idiosincrasia de nuestra sociedad, que ocasiona que estas bebidas sean globalmente menos consumidas entre las mujeres (66). En segundo lugar, desde un punto de vista biológico, en relación a la mayor facilidad que tiene el varón para tolerar un consumo >80 gramos al día de alcohol tal como exige la actual definición de la patología (43, 94, 102). Esto puede estar, al menos en parte, provocado por el hecho de que las mujeres, además de tener un menor volumen de distribución para el alcohol, tienen una menor actividad alcohol deshidrogenasa. Esto dificulta la metabolización del alcohol y favorece su acúmulo en sangre con la consiguiente aparición efectos de intoxicación etílica y así el cese del consumo.

En relación con esto, nos parece que necesita ser revisada la dosis umbral considerada como necesaria para hacer el diagnóstico en el género femenino. El trabajo de Ozeki, que es en el que justifica de manera más rigurosa una cifra umbral de alcohol en 125ml/día (100g/día), se realizó sólo con varones, sin incluir a ninguna mujer (188). Por su parte Fernández-Solá y Urbano-Márquez demostraron que una misma fracción de eyección en mujeres se asociaba a un menor consumo alcohólico que en varones (63,176), Por estos motivos, pensamos que es preciso diseñar estudios que permitan analizar de forma estratificada la cuantía de alcohol ingerida y la aparición de MCD en mujeres.

Otro de los rasgos que diferencia clínicamente la ambas entidades es el mayor índice de masa corporal encontrado en la población de Miocardiopatía dilatada alcohólica. Este hallazgo puede justificarse por el suplemento calórico adicional que aporta la ingesta alcohólica, y por las modificaciones que el alcohol genera en el metabolismo lipídico y glucídico (91, 92, 96). Esto, junto con el mayor consumo de tabaco, probablemente vinculado a un mismo acto social, explica también que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fuera también más frecuente en la cohorte de pacientes alcohólicos.

Por último, ambas entidades se diferencian en su pronóstico e historia natural a largo plazo. Nuestra población de Miocardiopatía dilatada alcohólica, al igual que en la gran mayoría de estudios y series de casos clínicos, mostró un curso más benigno que las formas no asociadas a alcohol (51, 55, 57, 58, 119, 121).

9.6.2. Comparación con una población de individuos alcohólicos que no desarrollan cardiopatía

Otra de las cuestiones no aclaradas de la Miocardiopatía dilatada alcohólica es la identificación de los individuos que están en riesgo de padecerla. Aunque conocemos que la prevalencia de cardiopatía entre los consumidores excesivos de alcohol es inferior al 1% (19, 162, 176), esta subpoblación no ha sido bien caracterizada. Nuestro estudio ha pretendido analizar este hecho y valorar distintos parámetros que pudieran tener utilidad para este cometido.

Es preciso destacar que no se detectó ningún caso de Miocardiopatía dilatada en nuestra cohorte de 35 alcohólicos ingresados a consecuencia de una patología digestiva.

A nivel clínico, no hubo diferencias en los parámetros estudiados en ambas cohortes, a excepción de una mayor prevalencia de EPOC entre cardiópatas. Esto pudo estar relacionado con el hecho de que los pacientes cardiópatas fueron probablemente sometidos a un estudio más metódico de las distintas posibles etiologías de disnea. No fue debido a una mayor prevalencia del hábito tabáquico pues este fue ligeramente más frecuente entre los alcohólicos sin cardiopatía.

La hipertensión arterial, que en algunas ocasiones ha querido ser implicada en la fisiopatología de esta entidad, tampoco mostró una prevalencia diferente en ambas cohortes.

De especial interés para esta tesis fue la ausencia de diferencias significativas en los niveles de consumo medio diario, cronicidad de la ingesta y dosis acumulada de etanol entre los alcohólicos con MCD y los que no la desarrollaron. Esto, unido a la homogeneidad en el resto de variables clínicas,

es congruente con lo defendido por algunos autores al respecto de la existencia de una susceptibilidad individual, probablemente de tipo genético (19, 62, 114, 162).

En un intento de profundizar sobre este aspecto, Fernández-Solá encontró que los alcohólicos que desarrollaban MCD tenían una prevalencia mayor del polimorfismo DD del gen que codifica el receptor celular de la angiotensina (62). Lamentablemente, con posterioridad, se pudo comprobar que esta dotación genética no es específica de esta cardiopatía, pues también apareció vinculada a otras patologías de fisiopatología muy dispar (172, 179).

Un hecho que obligadamente tiene relevancia clínica es la mayor prevalencia de Miocardiopatía dilatada encontrada en las familias de los pacientes con Miocardiopatía alcohólica comparada que en las de los alcohólicos ingresados en el servicio de digestivo, sin cardiopatía. Esto plantea la posibilidad de que, en el pasado, cuando no se consideraba el origen genético, algunas formas catalogadas como alcohólicas fueran realmente formas familiares de Miocardiopatía dilatada. En la actualidad sabemos que más del 40% de las Miocardiopatías dilatadas tienen un substrato o predisposición genética, y que este porcentaje está en continuo crecimiento gracias a las actuales técnicas de ultrasecuenciación genética (65, 79). En este contexto, también podría plantearse que el alcohol pudiera actuar como un trigger de algunas formas latentes, o con predisposición genética. Esto podría explicar el hecho de que el alcoholismo haya sido encontrado más frecuentemente en esta patología que en otras (13-17).

Finalmente, en relación una posible susceptibilidad de origen genético, en otros ámbitos de la medicina, se ha comprobado que determinadas dotaciones enzimáticas, relacionadas con el metabolismo del alcohol, promueven la aparición de diversas patologías (40, 95). A nivel cardiológico, esto sólo ha podido ser comprobado en experimentos in Vitro. Jin Duan observó que aquellos miocitos de individuos que presentan una dotación enzimática que favorece el acúmulo de acetaldehído sufren un mayor deterioro de la función contráctil (101).

Por todos estos motivos pensamos que es necesario un estudio en el que se analice genéticamente a los individuos con Miocardiopatía dilatada alcohólica y

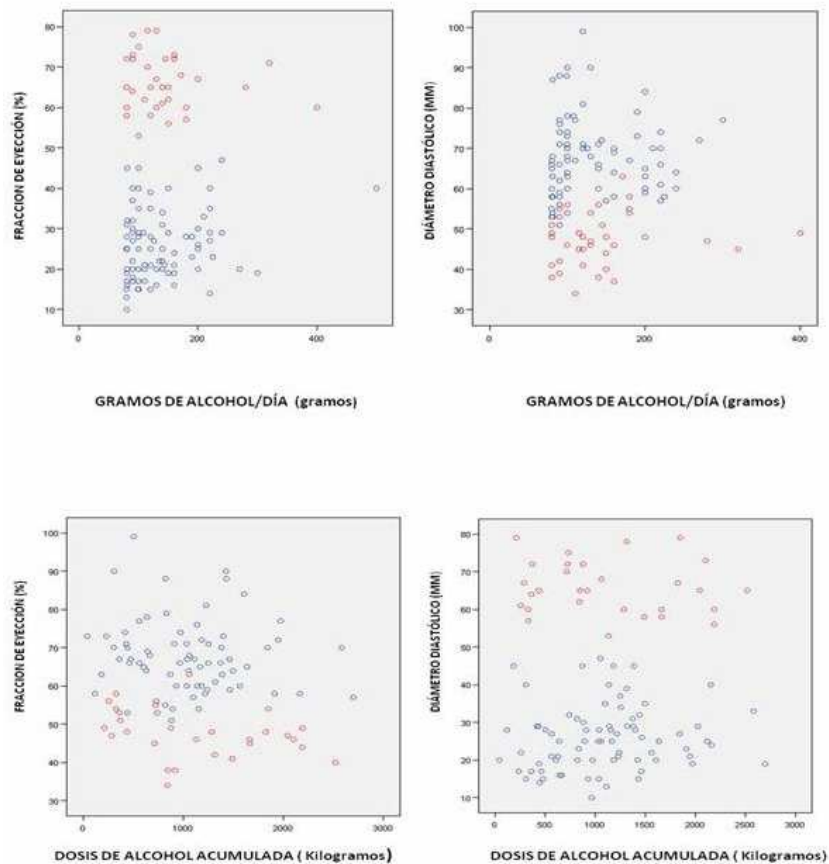
se valore tanto su dotación enzimática implicada en el metabolismo alcohólico como los genes patogénicos o vinculados a la Miocardiopatía dilatada.

9.7. Proporcionalidad entre el nivel de cuantía del consumo de alcohol y efectos sobre la función sistólica

La existencia de una proporcionalidad entre la cantidad de alcohol ingerido y los efectos producidos en la estructura y función ventricular izquierda es uno de los principales motivos de controversia en esta patología. Para algunos autores, existe una relación lineal entre la dosis total de alcohol ingerida en la vida y el riesgo de desarrollar hipertrofia y disfunción ventricular (20, 28). En cambio, para otros investigadores, este vínculo o no existe (18, 19, 114) o se limita a la existencia de una dosis acumulada umbral, que al superarse aumenta el riesgo de cardiopatía (22, 23). La confirmación de esto último sería sinónimo de la existencia, a su vez, de una susceptibilidad individual, que sería motivo de un estudio ulterior.

Atendiendo a los resultados de nuestro trabajo parece improbable que exista una relación clara y simple entre la cantidad de alcohol consumido y los efectos generados. Por un lado, el consumo medio, la dosis acumulada y la cronicidad de la ingesta de alcohol en la cohorte de pacientes con Miocardiopatía alcohólica no se diferenciaron de las encontradas en los alcohólicos con un corazón estructuralmente normal, ingresados por patología digestiva. Por otro lado, en nuestra población de pacientes con Miocardiopatía alcohólica, los diámetros ventriculares y la fracción de eyección registrados en la visita inicial no se correlacionaron ni con la cuantía diaria de la ingesta ni con la cronicidad de la misma. Más aún, cuando se analizaron estos mismos parámetros de forma conjunta, en la población de alcohólicos crónicos y en la de Miocardiopatía dilatada alcohólica, se volvió a poner de manifiesto que no existía una correlación proporcional a este nivel (ilustración 85).

Ilustración 86: Relación entre consumo de alcohol y la fracción de eyección y diámetro diastólico en las cohorte completa de alcohólicos con y sin cardiopatía dilatada



Esta completa ausencia de proporcionalidad reproduce los hallazgos de Ballester (114) y es coherente con la gran mayoría de autores que han abordado este tema (18, 19, 21, 118, 210, 278).

Analizando los estudios que, por distintos motivos, cuantificaron al mismo tiempo la cantidad de alcohol ingerido y la fracción de eyección al inicio del seguimiento, no parece que pueda defenderse la existencia de ningún tipo de proporcionalidad a este nivel (ilustración 86). La mayor parte de estos datos proceden de trabajos en los que se reclutaron pacientes alcohólicos, asintomáticos desde un punto de vista cardiológico, para evaluar la fase preclínica de la patología (18, 20, 23-25, 118). Una proporción menor de datos provino de trabajos en los que los alcohólicos tenían diagnóstico establecido de Miocardiopatía alcohólica y se enrolaban en un estudio para analizar su

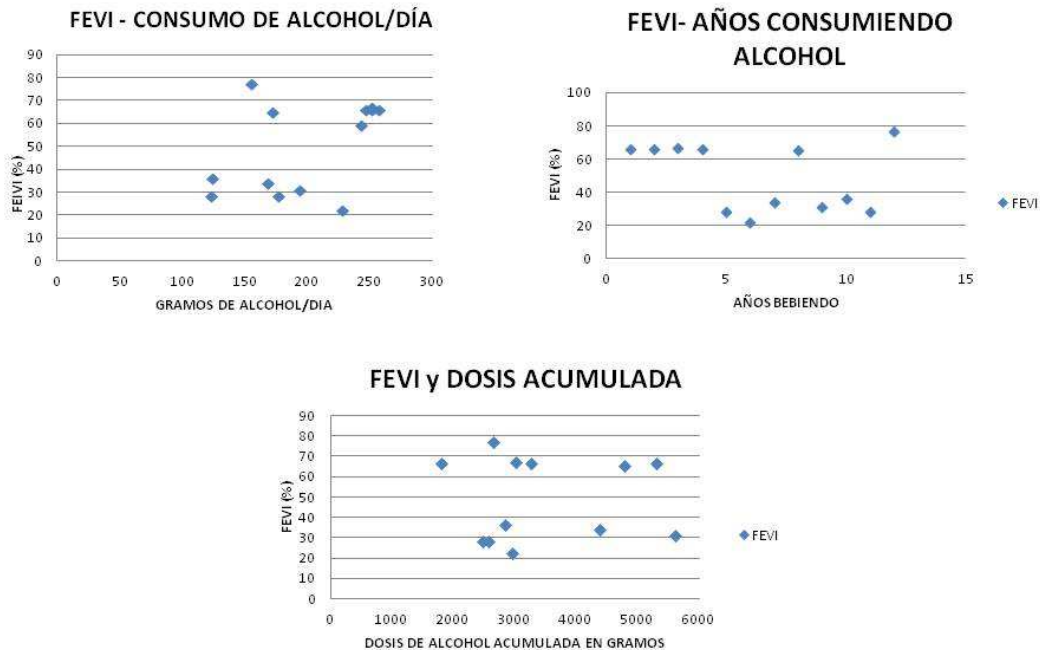
evolución a largo plazo (5, 13, 14, 17, 56, 70, 72) o los efectos de la abstinencia (52, 53, 55, 114). Como se aprecia en la ilustración 86, que resume o engloba a la mayor parte de ambos tipos de trabajos, existe una gran superposición entre el nivel de consumo de alcohol que presentan las poblaciones que desarrollan disfunción sistólica y las que no. Es de destacar que la ingesta media de alcohol de algunas cohortes de pacientes sin disfunción sistólica es, en ocasiones, superior a las de sujetos con miocardiopatía dilatada (114).

Los autores que defienden una proporcionalidad directa, se remiten constantemente al trabajo de Urbano-Marquez publicado en NEJM (63), que define una asociación lineal y proporcional entre dosis acumulada y deterioro de la estructura y función ventricular. Sin embargo, este estudio podría ser criticado por los diferentes criterios de inclusión de pacientes. Inicialmente se reclutan pacientes sin historia de cardiopatía y asintomáticos y finalmente incluye a 6 individuos alcohólicos que acuden a urgencias por un cuadro de ICC. Por otro lado, y tal y como describe Kupari, la asociación que describe como lineal parece asemejarse más a una relación en la que a partir de 20Kg/Kg de alcohol ingerido en la vida aparecen riesgo de desarrollar la cardiopatía.

Al igual que en nuestro estudio; Askanas, comparando alcohólicos de >15 y <15 años de duración sin analizar cuantía (18); Kino, comparando consumos de >125 y <125ml pero sin considerar duración (118), y Kupari considerando de manera conjunta duración y cuantía no hayaron en ningún caso una relación proporcional directa (22).

Ilustración 87: Relación entre fracción de eyección (FEVI) y cuantía y duración de la ingesta alcohólica . Resumen de los principales estudios al respecto. Basado en datos de estudios recogidos y resumidos en tabla 3 (5, 13, 14, 17,18, 20, 23-25, 52,53,55,56, 70, 72,114,118)

RELACIÓN ENTRE CUANTÍA DE INGESTA ALCOHÓLICA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN EN LOS PRINCIPALES ESTUDIO CON CUANTIFICACIÓN DE AMBOS PARÁMETROS



De acuerdo con Kupari (22), no parece que sea verosímil que exista una relación simple entre ambos fenómenos (alcoholismo y disfunción ventricular). Simplemente atendiendo a los múltiples aspectos que entran en juego en la metabolización de esta sustancia, y a la diversidad de dotaciones genéticas que determinan una mayor o menor concentración en sangre de alcohol y acetaldehído tras una ingesta etílica, se sospecha la complejidad de esta relación.

Esto es coherente con otros estudios fuera del ámbito de la Miocardiopatía alcohólica, que también han encontrado una importante variabilidad de respuestas al alcohol, en función del género (63,176), etnia (112) o dotación enzimática (40, 62, 101, 229, 230). En el metanálisis de Roerecke se mostró que el beneficio del consumo moderado de alcohol sobre la morbilidad fue mayor en europeos que en americanos, y a diferentes dosis en hombres que en mujeres (112). También, diversos trabajos en los que se valoró el efecto

del alcohol sobre la hipertensión y el perfil lipídico, mostraron que los efectos eran muy variables en función de los polimorfismos heredados de las distintas enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol (40,268). En el caso concreto de la susceptibilidad para el desarrollo de Miocardiopatía dilatada los estudios son muy limitados. Jin Duan, encontró que los miocardiocitos de los roedores que poseían determinados polimorfismos de la enzima alcohol deshidrogenasa, que elevaban los niveles de acetaldehído, sufrieron un mayor deterioro de la función contráctil tras la exposición a alcohol(101).

Finalmente, la utilización de distintos puntos puntos de corte para considerar la cantidad mínima de alcohol necesaria para producir Miocardiopatía alcohólica, parece reflejar también esta misma problemática. Mientras que Fernández-Sola encontró una prevalencia del 0,43% para mujeres y 0,25% para varones de Miocardiopatía dilatada en una población española de alcohólicos (>80g/día) (176), Koide y Ozeki hallaron un 33% de pacientes con el índice cardiorácico aumentado entre una población de asiáticos bebedores de 125ml/día (188).

9.8. Limitaciones

De forma similar a otras series, la inclusión de pacientes dentro de la cohorte de Miocardiopatía dilatada asociada a alcohol o de la de la forma idiopática ha dependido de la cuantía reconocida por los pacientes. Esto puede haber generado imprecisiones a este nivel por infra o sobrevaloraciones de los pacientes. La asignación de cada paciente al subgrupo que cumplía abstinencia o al que continuaba bebiendo ha dependido de los propios pacientes, a pesar de que la anamnesis realizada por los médicos responsables fuera guiada por los valores de volumen eritrocitario y de la gammaglutamiltranspeptidasa, .

En nuestro estudio el grupo de pacientes que mantiene un consumo persistentemente elevado durante el seguimiento fue muy pequeño (5% del total de casos de Miocardiopatía dilatada alcohólica). Esto no ha permitido realizar estudios estadísticamente relevantes con el resto de grupos. Las conclusiones con respecto a este subgrupo de pacientes deben de tomarse con cautela.

La definición de Miocardiopatía dilatada alcohólica de este estudio es la aceptada por la gran mayoría de autores y la empleada en el resto de estudios de historia natural a largo plazo. La cuantía fijada como mínima, 80 g/día durante al menos 5 años, al igual que en el resto de estudios podría no estar atendiendo a diversas susceptibilidades individuales, y ha provocado que el género femenino esté infrarrepresentado.

Finalmente, este estudio puede haber estado influenciado por el hecho de que los pacientes incluidos pertenecían a una población mediterránea y remitidos a una unidad de Trasplante cardiaco. Por lo tanto, un efecto regional tanto a nivel de las costumbres de ingesta alcohólica como de dotación genética no se puede excluir. El hecho de ser una unidad de referencia de trasplante cardiaco puede del mismo modo, haber seleccionado a un grupo de pacientes especialmente cumplidores de abstinencia.

CAPITULO 10. CONCLUSIONES

“Beban el agua los malos que el diluvio merecieron;
rindamos alegre culto al ebrio Baco, los Buenos.”
(Alejandro Dumas)

10. CONCLUSIONES

1 - La historia natural de la Miocardiopatía alcohólica es muy variable. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta una mala evolución pues fallece o requiere un Trasplante cardiaco. Otro tercio de los pacientes permanecen clínicamente estables aunque sin una mejora la fracción de eyección. Finalmente, el tercio final experimenta una recuperación sustancial de la función cardíaca.

2- Los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica presentan una supervivencia libre de trasplante superior a la de los pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática, si reducen o cesan el consumo de alcohol.

3 - En la Miocardiopatía dilatada alcohólica la fibrilación auricular, la duración del QRS mayor de 120 ms y la ausencia de tratamiento con betabloqueantes son predictores independientes de muerte cardíaca o trasplante cardiaco.

4 - Alcanzar una fracción de eyección mayor del 40% tiene importancia clínica pronóstica pues selecciona a un grupo de individuos en los que no se produce ningún evento cardiovascular mayor.

5 - Una duración del QRS menor de 120 ms, la abstinencia alcohólica y el diámetro diastólico son predictores independientes de consecución de una fracción de eyección $\geq 40\%$.

6 – Los pacientes con Miocardiopatía alcohólica que reducen el consumo de alcohol a niveles moderados presentan una supervivencia similar a los pacientes que cumplen abstinencia.

7 - Entre los alcohólicos que padecen Miocardiopatía dilatada y aquellos que no la desarrollan no existen diferencias a nivel de los factores de riesgo cardiovascular ni en la cuantía de la ingesta alcohólica.

8 - No existe una relación proporcional simple entre la cuantía de alcohol consumido y el deterioro funcional y estructural del ventrículo izquierdo.

CAPITULO 11. RESUMEN

“Vino, enseñame el arte de ver mi propia historia como si ésta ya fuera ceniza en la memoria” (José Luis Borges)

11. RESUMEN

ANTECEDENTES

La Miocardiopatía dilatada alcohólica ha sido reconocida como una de las principales de causas de Miocardiopatía dilatada no isquémica en los países de nuestro entorno. Esta prevalencia está íntimamente relacionada con el protagonismo que ha tenido el consumo de bebidas alcohólicas desde tiempos inmemoriales en nuestra cultura.

Sin embargo, y a pesar de su relevancia epidemiológica, social y médica, los estudios que han abordado la historia natural de la Miocardiopatía alcohólica son escasos, muestran datos discordantes y fueron completados en tiempos en los que no estaban disponibles la gran mayoría de los tratamientos que utilizamos en la actualidad en la insuficiencia cardiaca.

Se desconoce, por lo tanto, el pronóstico actual de estos pacientes y el efecto que ha tenido la introducción de fármacos tan importantes en la práctica clínica actual como son los betabloqueantes, los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona y el implante de dispositivos como resincronizadores y desfibriladores implantables.

En cuanto a su severidad, los datos publicados hasta la fecha son contradictorios. Mientras que algunos autores califican a esta patología como reversible, otros defienden que tiene un pronóstico peor que el de otras formas de Miocardiopatía dilatada. En relación con esto, no se ha diseñado un modelo predictor de pronóstico de estos pacientes, ni identificar predictores de riesgo de desarrollo de miocardiopatía en la población de alcohólicos.

Finalmente, el papel de la completa abstinencia alcohólica, como eje central e irrenunciable del tratamiento de estos pacientes, ha sido puesto recientemente en duda en estudios ecocardiográficos con seguimiento a medio plazo. Esto plantea la necesidad de conocer qué efecto tiene el consumo moderado de alcohol no sólo a nivel ecocardiográfico y a medio plazo, sino a largo plazo y más allá de los efectos ecocardiográficos.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una caracterización clínica y pronóstica de una cohorte actual de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica.

Para ello, se pretende evaluar la historia natural a largo plazo de la Miocardiopatía dilatada alcohólica e identificar factores predictores de pronóstico. Analizar la evolución de la fracción de eyección en la Miocardiopatía dilatada alcohólica y la repercusión que esto tiene sobre el pronóstico de la enfermedad. También se pretende evaluar la repercusión que tienen los diferentes patrones de consumo alcohólico (abstinencia, consumo moderado y consumo excesivo) sobre el pronóstico de la enfermedad y de la función ventricular. Asimismo se estudiará si la Miocardiopatía dilatada alcohólica tiene una evolución diferente al de la Miocardiopatía dilatada idiopática.

Finalmente, se pretende determinar si existen variables clínicas que diferencien la Miocardiopatía dilatada alcohólica de la Miocardiopatía dilatada idiopática y a los alcohólicos crónicos que desarrollan cardiopatía de los que no lo hacen. En ese contexto se analizará si existe una correlación entre la cantidad de alcohol consumido y la afectación cardíaca.

METODOS

Análisis de la evolución y de las principales variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas, test funcionales y hemodinámicos de todos los pacientes diagnosticados de Miocardiopatía dilatada alcohólica entre los años 1993 y 2012 en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Se compara con una cohorte de pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática no asociada a consumo de alcohol, atendida en el mismo periodo de tiempo y contexto clínico. Se compara con una población consecutiva de sujetos alcohólicos crónicos ingresados en el Servicio de Digestivo del Hospital Puerta de Hierro entre febrero de 2012 y enero de 2013.

RESULTADOS

La cohorte completa de pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica estuvo compuesta por un total de 94 pacientes, 93 de ellos varones, con una edad media de 49.6 ± 10 años.

Los pacientes reconocieron una historia de un consumo medio de alcohol de 136 ± 64 gramos al día durante un periodo medio de 23 ± 12 años. El 46% había consumido un promedio de 80-120 g/día, el 20% de 120-160 gramos al día y el 34% de más de 160 g/día. En un 76% de los casos fue en forma de productos destilados, en un 67% cerveza y un 43% vino. El consumo combinado de destilados con vino o cerveza (67%) fue más habitual que el aislado de cualquiera de bebidas espirituosas por separado: destilados (16%), vino o cerveza (20%). Después de la evaluación inicial, el 63% de los pacientes aseguraron cumplir abstinencia, el 32% haber reducido su consumo por debajo de 80g/día y solamente 5 pacientes reconocieron seguir bebiendo cantidades excesivas por encima de 80 gramos al día.

Durante una mediana de seguimiento de 59 meses (rango intercuartilico: 25-107), 17 individuos con Miocardiopatía alcohólica (18%) fallecieron: 6 de insuficiencia cardíaca progresiva, 8 de muerte súbita y 3 de causas no cardíacas (cáncer de pulmón, biliar y de colon). Catorce pacientes (15%) fueron sometidos a un trasplante cardíaco y 4 individuos (5%) fueron resucuperados de un episodio de muerte súbita por fibrilación ventricular documentada. A 32 pacientes se les implantó un desfibrilador automático, 9 de los cuales recibieron terapias apropiadas. Al final del periodo de seguimiento, 39 pacientes (41%) alcanzaron una fracción de eyección $\geq 40\%$ y 58 (62%) una grado funcional I-II de la NYHA.

La fibrilación auricular, la ausencia de tratamiento con betabloqueantes y un QRS mayor de 120ms fueron predictores independientes del evento combinado muerte cardiovascular-trasplante cardíaco. La probabilidad del evento fue proporcional al número de predictores que tuvieron los pacientes. Aquellos individuos con 0, 1, 2 o 3 factores tuvieron un 0, 25, 52 y 100% de eventos

respectivamente. Al final del seguimiento, ningún paciente con fracción de eyección $\geq 40\%$ sufrió este evento combinado y el grado funcional I-II de la NYHA resultó también predictor de un mejor pronóstico.

Al dividir la cohorte en función de la cuantía de consumo alcohólico se comprobó que abstinentes y bebedores moderados siguieron una similar evolución clínica. La supervivencia libre de trasplante cardiaco de los abstinentes no fue diferente de la aquellos que redujeron la ingesta a ≤ 80 gramos al día ($p=0.2$). La población de bebedores moderados tuvo una supervivencia libre de trasplante de 97 ± 3 , 89 ± 6 , 85 ± 7 y $79\pm 8\%$ y la cohorte de Miocardiopatía alcohólica con abstinencia completa de 85 ± 5 , 77 ± 6 , 72 ± 6 y $62\pm 8\%$ a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente (p no significativas en todos los casos). No se apreciaron diferencias en ninguno del resto de eventos analizados.

La evolución de la fracción eyección durante el periodo de seguimiento estuvo disponible en 92 de los 94 pacientes de la cohorte de Miocardiopatía dilatada alcohólica.

En 39 pacientes se documentó una fracción de eyección $\geq 40\%$ al final del seguimiento. Ninguno de estos individuos padeció una muerte de origen cardiovascular o fue sometido a un trasplante cardiaco. Un único sujeto con fracción de eyección $\geq 40\%$ falleció, de causa no cardiológica. Todos los eventos analizados, aislados o combinados, fueron significativamente más frecuentes entre aquellos que no alcanzaron esa fracción de eyección. Resultaron predictores independientes de mejoría de la fracción de eyección el $QRS < 120$ mseg, una menor longitud del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y la abstinencia alcohólica.

La fracción de eyección mejoró de forma significativa en el subgrupo de individuos que cumplió abstinencia, pasando de una media inicial del $26\pm 8\%$ a una final del $37\pm 15\%$, $p < 0.001$. La subpoblación de bebedores moderados también mejoró su fracción de eyección de forma significativa ($p=0.008$) pasando de un $26\pm 10\%$ al $34\pm 15\%$. Ambas evoluciones no resultaron estadísticamente diferentes entre sí ($p=0.8$). Por el contrario, en el subgrupo de

5 pacientes con consumo persistentemente elevado, la fracción de eyección empeoró de un $27\pm 11\%$ a $21\pm 4\%$, ($p=0.3$).

En 35 de los 39 pacientes con fracción de eyección $\geq 40\%$ al final del seguimiento, la mejora de este parámetro fue de ≥ 10 unidades porcentuales con respecto al valor que presentaban en la visita inicial. Estos individuos se consideró que habían experimentado una “Recuperación cardíaca sustancial”. Al realizarse un análisis multivariado se comprobó que fueron predictores independientes de consecución de este objetivo una duración de QRS < 120 ms, un menor diámetro diastólico y el cumplimiento de una abstinencia alcohólica completa. El tratamiento con betabloqueantes y el ritmo sinusal permanecieron en el modelo predictivo con menor significación estadística ($p < 0.10$).

El grupo control de pacientes con Miocardiopatía dilatada no asociada a alcohol estuvo compuesto por 188 individuos, 74 % varones, con una edad media de 49.9 ± 14 años. Al inicio del seguimiento ambas cohortes mostraron una misma edad, fracción de eyección y duración del complejo QRS. La prevalencia de fibrilación auricular, HTA, DM y dislipemia no mostró diferencias significativas. El tratamiento cardiológico empleado al inicio mostró unas similares tasas de utilización de betabloqueantes, IECA/ARAI y antialdosterónicos, además de diuréticos y digitálicos. El test de 6 minutos, el consumo máximo de oxígeno y los parámetros hemodinámicos, tampoco mostraron diferencias significativas.

A nivel clínico, en cambio, los individuos con Miocardiopatía alcohólica exhibieron un ligero peor grado funcional, un mayor índice de masa corporal y una presión sistólica de arteria pulmonar más elevada. Entre los pacientes con Miocardiopatía alcohólica también se encontró una mayor presencia del género masculino, de fumadores y de pacientes de EPOC.

La población de Miocardiopatía alcohólica tuvo un pronóstico significativamente mejor que la de Miocardiopatía dilatada idiopática (log rank test, $p=0.02$). La supervivencia libre de trasplante cardíaco a 1, 3, 5 y 10 años fue del 88 ± 3 , 80 ± 4 , 75 ± 5 y del $65\pm 6\%$ en los pacientes de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica y del 74 ± 3 , 61 ± 4 , 58 ± 4 y $46\pm 5\%$ de la población con Miocardiopatía dilatada idiopática (todos $p < 0.01$). Cuando se analizó la

evolución de la cohorte de Miocardiopatía alcohólica dividiéndola en dos subpoblaciones, bebedores moderados y abstinentes, se comprobó que ambas experimentaron un mejor pronóstico que la Miocardiopatía dilatada idiopática ($p=0.008$ y $p=0.05$ respectivamente).

Durante un periodo de 11 meses, comprendidos entre febrero de 2012 y enero de 2013 se identificaron 35 pacientes con un consumo alcohólico >80 gramos al día durante al menos 5 años, que habían sido ingresados a consecuencia de patología del aparato digestivo en la planta de hospitalización del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Ninguno de los 35 pacientes presentó alteraciones ecocardiográficas compatibles con el diagnóstico de Miocardiopatía dilatada alcohólica.

Comparado con la población con Miocardiopatía dilatada alcohólica, no se identificaron diferencias a nivel de edad, género, incidencia de HTA, diabetes o dislipemia. El grupo con cardiopatía tuvo una mayor incidencia de diagnóstico de EPOC.

La duración y cuantía del consumo alcohólico entre ambos grupos también resultó similar. El grupo con Miocardiopatía alcohólica tuvo un diámetro diastólico mayor y una fracción de eyección menor.

Ambas cohortes se analizaron de manera conjunta para tratar de identificar una correlación entre la cuantía total de la ingesta alcohólica y el grado de dilatación ventricular izquierda o de disfunción sistólica y diastólica. No se identificó ninguna correlación entre la cantidad de alcohol consumida al día, la duración de la ingesta alcohólica o la dosis acumulada de alcohol con el diámetro diastólico, fracción de eyección o velocidad máxima de la onda E.

La fracción de eyección observada en la cohorte de Miocardiopatía alcohólica al inicio del seguimiento no se correlacionó (Coef. Correlación 0.1; $p=0.26$) con la cantidad de alcohol consumida diariamente ni con la dosis acumulada del consumo de alcohol a lo largo de la vida (Coef. Correlación 0.03; $p=0.14$). El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo al inicio del seguimiento tampoco tuvo correlación a este nivel. Sus coeficientes de correlación fueron -0.04 y -0.124 respectivamente

CONCLUSIONES

1 - La historia natural de la Miocardiopatía alcohólica es muy variable. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta una mala evolución pues fallece o requiere un Trasplante cardiaco. Otro tercio de los pacientes permanecen clínicamente estables aunque sin una mejora la fracción de eyección. Finalmente, el tercio final experimenta una recuperación sustancial de la función cardíaca.

2- Los pacientes con Miocardiopatía dilatada alcohólica presentan una supervivencia libre de trasplante superior a los pacientes con Miocardiopatía dilatada idiopática, si reducen o cesan el consumo de alcohol.

3 - En la Miocardiopatía dilatada alcohólica la fibrilación auricular, la duración del QRS mayor de 120 ms y la ausencia de tratamiento con betabloqueantes son predictores independientes de muerte cardíaca o trasplante cardiaco.

4 - Alcanzar una fracción de eyección mayor del 40% tiene importancia clínica pronóstica pues selecciona a un grupo de individuos en los que no se produce ningún evento cardiovascular mayor.

5 - Una duración del QRS menor de 120 ms, la abstinencia alcohólica y el diámetro diastólico son predictores independientes de consecución de una fracción de eyección $\geq 40\%$.

6 – Los pacientes con Miocardiopatía alcohólica que reducen el consumo de alcohol a niveles moderados presentan una supervivencia similar a los pacientes que cumplen abstinencia.

7 - Entre los alcohólicos que padecen Miocardiopatía dilatada y aquellos que no la desarrollan no existen diferencias a nivel de los factores de riesgo cardiovascular ni en la cuantía de la ingesta alcohólica.

8 - No existe una relación proporcional simple entre la cuantía de alcohol consumido y el deterioro funcional y estructural del ventrículo izquierdo.

CAPITULO 12: BIBLIOGRAFÍA

“Bebo para hacer interesantes a las demás personas”.

Groucho Marx

12. BIBLIOGRAFIA

1. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L. Heart failure: etiology and approach to diagnosis. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(3):250-9.
2. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041-9.
3. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000 Jun; 5(2):167-73
4. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1007-22.
5. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J.* 1998;135:833-7.
6. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest.* 2002;121(5):1638-50.
7. Vital and Health Statistics.: Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention 1995.
8. Ferrans VJ, Hibbs RG, Weilbaecher DG, Black WC, Walsh JJ, Burch GE. Alcoholic Cardiomyopathy; a Histochemical Study. *Am Heart J.* 1965 Jun;69:748-65.
9. Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaecher DG, Burch GE. Alcoholic Cardiomyopathy; an Electron Microscopic Study. *Am Heart J.* 1965 Jun;69:766-79.
10. Mackenzie W. The study of the pulse, arterial, venous, and hepatic, and of the movements of the heart. *Am J Med Sci* 1902;124.
11. Bollinger O. Ueber die haufigkeit und ursachen der idiopathischen herzhypertrophie in munchen. *Deutsch Med Wchnschr* 1884;180e1.

12. Dancy M, Maxwell JD. Alcohol and dilated cardiomyopathy. *Alcohol Alcohol*. 1986;21(2):185-98.
13. Komajda M, Richard JL, Bouhour JB, Sacrez A, Bourdonnec C, Gerbaux A, et al. Dilated cardiomyopathy and the level of alcohol consumption: a planned multicentre case-control study. *Eur Heart J*. 1986 Jun;7(6):512-9.
14. Gillet C, Juilliere Y, Pirollet P, Aubin HJ, Thouvenin A, Danchin N, et al. Alcohol consumption and biological markers for alcoholism in idiopathic dilated cardiomyopathy: a case-controlled study. *Alcohol Alcohol*. 1992 Jul;27(4):353-8.
15. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Chest*. 2003 Apr;123(4):1320.
16. Haissaguerre M, Fleury B, Gueguen A, Bonnet J, Lorente P, Nakache JP, et al. [Mortality of dilated myocardiopathies as a function of continuation of alcohol drinking. Multivariate analysis concerning 236 patients]. *Presse Med*. 1989 Apr 8;18(14):711-4.
17. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol*. 2000 May 1;85(9):1114-8.
18. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. *Am Heart J*. 1980 Jan;99(1):9-16.
19. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy alcohol abuse population. *Drug Alcohol Depend*. 1991 Aug;28(2):113-9.
20. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Sacanella E, Fatjo F, Cofan M, et al. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Dec;24(12):1830-5.
21. Kupari M, Koskinen P. Relation of left ventricular function to habitual alcohol consumption. *Am J Cardiol*. 1993 Dec 15;72(18):1418-24.
22. 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 Feb 1;67(4):274-9.
23. Kupari M, Koskinen P, Suokas A, Ventila M. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol*. 1990 Dec 15;66(20):1473-7.

24. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1599-606.
25. Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):717-21.
26. Mathews EC Jr GJ, Henry WL, Del Negro AA, Fletcher RD, Snow JA, Epstein SE. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1981;Mar;47(3):570-8.
27. Silberbauer K, Juhasz M, Ohrenberger G, Hess C. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in young alcoholics. *Cardiology*. 1988;75(6):431-9.
28. 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 Feb 16;320(7):409-15.
29. Gould L, Jaynal F, Zahir M, Gomprecht RF. Effects of alcohol on the systolic time intervals. *Q J Stud Alcohol*. 1972 Jun;33(2):451-63.
30. Gould L, Umali F, Gomprecht RF, Zahir M, Jaynal F. Cardiac effects of alcohol in alcoholics. *Q J Stud Alcohol*. 1972 Dec;33(4):966-78.
31. Greenberg BH, Schutz R, Grunkemeier GL, Griswold H. Acute effects of alcohol in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1982 Aug;97(2):171-5.
32. Regan RJ, Koroxenidis G, Moschos CB, Oldewurtel HA, Lehan PH, Hellems HK. The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol. *J Clin Invest*. 1966 Feb;45(2):270-80.
33. Adams MA, Hirst M. Ethanol-induced cardiac hypertrophy: correlation between development and the excretion of adrenal catecholamines. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986 Jan;24(1):33-8.
34. Brown RA, Jefferson L, Sudan N, Lloyd TC, Ren J. Acetaldehyde depresses myocardial contraction and cardiac myocyte shortening in spontaneously hypertensive rats: role of intracellular Ca²⁺. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999 Jun;45(4):453-65.

35. Burke JP, Rubin E. The effects of ethanol and acetaldehyde on the products of protein synthesis by liver mitochondria. *Lab Invest.* 1979 Nov;41(5):393-400.
36. Capasso JM, Li P, Guideri G, Malhotra A, Cortese R, Anversa P. Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats. *Circ Res.* 1992 Aug;71(2):346-56.
37. Fatjo F, Sancho-Bru P, Fernandez-Sola J, Sacanella E, Estruch R, Bataller R, et al. Up-regulation of myocardial L-type Ca²⁺ channel in chronic alcoholic subjects without cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Jul;31(7):1099-105.
38. Fernandez-Sola J, Preedy VR, Lang CH, Gonzalez-Reimers E, Arno M, Lin JC, et al. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Dec;31(12):1953-62.
39. Guppy LJ, Littleton JM. Effect of calcium, Bay K 8644, and reduced perfusion on basic indices of myocardial function in isolated hearts from rats after prolonged exposure to ethanol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 Oct;34(4):480-7.
40. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001 Feb 22;344(8):549-55.
41. Hoek JB, Rubin R, Thomas AP. Ethanol-induced phospholipase C activation is inhibited by phorbol esters in isolated hepatocytes. *Biochem J.* 1988 May 1;251(3):865-71.
42. Hoek JB, Taraschi TF. Cellular adaptation to ethanol. *Trends Biochem Sci.* 1988 Jul;13(7):269-74.
43. Hoek JB, Taraschi TF, Rubin E. Functional implications of the interaction of ethanol with biologic membranes: actions of ethanol on hormonal signal transduction systems. *Semin Liver Dis.* 1988 Feb;8(1):36-46.
44. Kim SD, Bieniarz T, Esser KA, Piano MR. Cardiac structure and function after short-term ethanol consumption in rats. *Alcohol.* 2003 Jan;29(1):21-9.

45. Preedy VR, Patel VB, Why HJ, Corbett JM, Dunn MJ, Richardson PJ. Alcohol and the heart: biochemical alterations. *Cardiovasc Res.* 1996 Jan;31(1):139-47.
46. Preedy VR, Peters TJ. Synthesis of subcellular protein fractions in the rat heart in vivo in response to chronic ethanol feeding. *Cardiovasc Res.* 1989 Aug;23(8):730-6.
47. Regan TJ LG, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB. . Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1969 Feb;48(2):397-407.
48. Ren J, Davidoff AJ, Brown RA. Acetaldehyde depresses shortening and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1997 Sep;43(6):825-34.
49. Schreiber SS, Oratz M, Rothschild MA. Alcoholic cardiomyopathy: the effect of ethanol and acetaldehyde on cardiac protein synthesis. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1975;7:431-42.
50. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and histologic features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1993 Mar;125(3):808-17.
51. Schwartz L, Sample KA, Wigle DE. Severe alcoholic cardiomyopathy reversed with abstention from alcohol. *Am J Cardiol.* 1975 Dec;36(7):963-6.
52. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002 Feb 5;136(3):192-200.
53. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L, Bevilacqua P, Ometto R, Vincenzi M. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol.* 1996 Jan;19(1):45-50.
54. Jacob AJ, McLaren KM, Boon NA. Effects of abstinence on alcoholic heart muscle disease. *Am J Cardiol.* 1991 Sep 15;68(8):805-7.
55. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol.* 1997 May 1;79(9):1276-8.

56. Fauchier L, Babuty D, Poret P, Casset-Senon D, Autret ML, Cosnay P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2000 Feb;21(4):306-14.
57. Estruch R, Fernandez-Sola J, Mont L, Grau JM, Pare C, Navarro F, et al. [Reversibility of alcoholic myocardopathy with abstinence: presentation of 2 cases]. *Med Clin (Barc)*. 1989 Jan 21;92(2):69-71.
58. Agatston AS, Snow ME, Samet P. Regression of severe alcoholic cardiomyopathy after abstinence of 10 weeks. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986 Aug;10(4):386-7.
59. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology*. 1990 Sep;1(5):342-8.
60. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11-25;166(22):2437-45.
61. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, Hirsch CH, Kitzman DW, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 18;48(2):305-11.
62. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;137:321-6.
63. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):149-54.
64. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16.

65. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):270-6.
66. World Health Organization. Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
67. Wiesenthal M. Gran diccionario del vino. Buenos Aires: Edhasa 2011.
68. Mark Edmund Rose CJC. Alcohol: Its History, Pharmacology, and Treatment. Minnesota: Hazelden foundation; 2011.
69. David Zurdo ÁG. El libro de los licores de España :historia, origen, elaboración y características de los licores tradicionales Barcelona: Robinbook; 2004.
70. Demakis JG, Proskey A, Rahimtoola SH, Jamil M, Sutton GC, Rosen KM, et al. The natural course of alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1974 Mar;80(3):293-7.
71. McDonald CD, Burch GE, Walsh JJ. Alcoholic cardiomyopathy managed with prolonged bed rest. *Ann Intern Med.* 1971 May;74(5):681-91.
72. 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 Feb;17(2):251-7.
73. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1984;13(2):160-7.
74. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J.* 2001 Mar;141(3):439-46.
75. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1992 Jul 15;117(2):117-23.
76. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth

Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Oct;28(10):1023-30.

77. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980 Dec;44(6):672-3.

78. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 5;45(7):969-81.

79. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009 May;2(3):253-61.

80. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2009 Mar;15(2):83-97.

81. Chrysohoou C, Greenberg M, Stefanadis C. Non-invasive methods in differentiating ischaemic from non-ischaemic cardiomyopathy. A review paper. *Acta Cardiol*. 2006 Aug;61(4):454-62.

82. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69.

83. Henry WL, Ware J, Gardin JM, Hepner SI, McKay J, Weiner M. Echocardiographic measurements in normal subjects. Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood. *Circulation*. 1978 Feb;57(2):278-85.

84. Freund G. The interaction of chronic alcohol consumption and aging on brain structure and function. *Alcohol Clin Exp Res*. 1982 Winter;6(1):13-21.

85. Robert Thornton Morrison RNB. Química orgánica, 5ed. Mexico: Addison Wesley Longman Iberoamericana de Mexico SA.; 1998.

86. Franks NP, Lieb WR. Where do general anaesthetics act? *Nature*. 1978 Jul 27;274(5669):339-42.

87. María Cinta Vincent Vela SÁB, José Luis Zaragoza Carbonell. Química Industrial Orgánica. Valencia: Ed. Univ. Politéc. Valencia, ; 2006
88. Rodríguez MH. Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz Santos SA; 1999.
89. Gallego JG. Enología avanzada. Malaga: Edit. Vertice; 2011.
90. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. Eur Heart J. 2007 Jul;28(14):1683-93.
91. Alonso-Fernández F. "El vino y la salud" FIVIN Fplidv, editor. Barcelona: Ancora SA; 1993.
92. Hernández. AG. Tratado de Nutrición: Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. . Madrid. : Edit Panamericana; 2010.
93. Arroyo JAC. Farmacología del Alcohol y sus Interacciones.; Available from:
<http://nuevo.alcoholinformate.org.mx/investigaciones.cfm?investigacion=207>.
94. Javier Martínez Monzó PGS. Nutricion humana. Valencia: Ed. Univ. Politéc. Valencia; 2006.
95. Meier-Tackmann D, Leonhardt RA, Agarwal DP, Goedde HW. Effect of acute ethanol drinking on alcohol metabolism in subjects with different ADH and ALDH genotypes. Alcohol. 1990 Sep-Oct;7(5):413-8.
96. Hernández. AG. Tratado de Nutrición: Bases Fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Madrid: Edit Panamericana; 2010.
97. Agarwal DP, Harada S, Goedde HW. Racial differences in biological sensitivity to ethanol: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. Alcohol Clin Exp Res. 1981 Jan;5(1):12-6.
98. Goedde HW, Agarwal DP, Harada S. Pharmacogenetics of alcohol sensitivity. Pharmacol Biochem Behav. 1983;18 Suppl 1:161-6.
99. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. Alcohol Res Health. 2007;30(1):38-41, 4-7.
100. Scott DM, Taylor RE. Health-related effects of genetic variations of alcohol-metabolizing enzymes in African Americans. Alcohol Res Health. 2007;30(1):18-21.
101. Duan J, McFadden GE, Borgerding AJ, Norby FL, Ren BH, Ye G, et al. Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced

contractile defect in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Apr;282(4):H1216-22.

102. Williams MH. *Nutricion for Heath, Fitness and Sport*: McGraw-Hill; 2009.

103. *Biblia Con Comentarios de Matthew Henry*. Michigan, USA: Edit.Portavoz; 2002.

104. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1347-60.

105. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. *Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001*. 2006.

106. Shuper PA, Joharchi N, Irving H, Rehm J. Alcohol as a correlate of unprotected sexual behavior among people living with HIV/AIDS: review and meta-analysis. *AIDS Behav*. 2009 Dec;13(6):1021-36.

107. Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Baliunas D, Joharchi N, Rehm J. Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS--a systematic review. *Alcohol Alcohol*. 2010 Mar-Apr;45(2):159-66.

108. Rehm J, Gmel G, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health*. 2003;27(1):39-51.

109. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet*. 1988 Dec 3;2(8623):1267-73.

110. Kittner SJ, Garcia-Palmieri MR, Costas R, Jr., Cruz-Vidal M, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol*. 1983 May;117(5):538-50.

111. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *BMJ*. 1991 Sep 7;303(6802):565-8.

112. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012 Jul;107(7):1246-60.

113. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 15;171(6):633-44.

114. Ballester M, Marti V, Carrio I, Obrador D, Moya C, Pons-Llado G, et al. Spectrum of alcohol-induced myocardial damage detected by indium-111-

labeled monoclonal antimyosin antibodies. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jan;29(1):160-7.

115. Baudet M, Rigaud M, Rocha P, Bardet J, Bourdarias JP. Reversibility of alcoholic cardiomyopathy with abstention from alcohol. *Cardiology.* 1979;64(5):317-24.

116. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009 May;11(5):453-62.

117. Dancy M, Bland JM, Leech G, Gaitonde MK, Maxwell JD. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis, and cigarette smoking. *Lancet.* 1985 May 18;1(8438):1122-5.

118. Kino M, Imamitchi H, Morigutchi M, Kawamura K, Takatsu T. Cardiovascular status in asymptomatic alcoholics, with reference to the level of ethanol consumption. *Br Heart J.* 1981 Nov;46(5):545-51.

119. Haissaguerre M, Bonnet J, Billes MA, Legoff G, Clementy J, Choussat A, et al. [Prevalence, signification and prognosis of auricular arrhythmia in dilated myocardopathies. Apropos of 236 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985 Apr;78(4):536-41.

120. Milani L, Bagolin E, Sanson A. Improvement of left ventricular function in chronic alcoholics following abstinence from ethanol. *Cardiology.* 1989;76(4):299-304.

121. Pavan D, Nicolosi GL, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D. Normalization of variables of left ventricular function in patients with alcoholic cardiomyopathy after cessation of excessive alcohol intake: an echocardiographic study. *Eur Heart J.* 1987 May;8(5):535-40.

122. Conway N. Hemodynamic effects of ethyl alcohol in coronary heart diseases. *Am Heart J.* 1968 Oct;76(4):581-2.

123. Cook E BG. Vasodilating effectis of ethyl ethanol on peripheral arteries. . *Proc Staf Meet Mayo Clin* 1932;7:449.

124. Delgado CE, Gortuin NJ, Ross RS. Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. *Circulation.* 1975 Mar;51(3):535-40.

125. Guillaume P, Gutkowska J, Gianoulakis C. Increased plasma atrial natriuretic peptide after acute injection of alcohol in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Dec;271(3):1656-65.
126. Juchems R, Klobe R. Hemodynamic effects of ethyl alcohol in man. *Am Heart J*. 1969 Jul;78(1):133-5.
127. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Dec;11(12):884-92.
128. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med*. 2008 Dec;19(8):561-7.
129. Meagher EA, Barry OP, Burke A, Lucey MR, Lawson JA, Rokach J, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):805-13.
130. Hillbom ME, Sarviharju MS, Lindros KO. Potentiation of ethanol toxicity by cyanamide in relation to acetaldehyde accumulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 Aug;70(1):133-9.
131. Siddiq T, Richardson PJ, Mitchell WD, Teare J, Preedy VR. Ethanol-induced inhibition of ventricular protein synthesis in vivo and the possible role of acetaldehyde. *Cell Biochem Funct*. 1993 Mar;11(1):45-54.
132. Lieber CS. Metabolic effects of acetaldehyde. *Biochem Soc Trans*. 1988 Jun;16(3):241-7.
133. Katz AM. Effects of ethanol on ion transport in muscle membranes. *Fed Proc*. 1982 Jun;41(8):2456-9.
134. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):5-13.
135. Li SY, Ren J. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates chronic ethanol ingestion-induced myocardial dysfunction and hypertrophy: role of insulin signaling and ER stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Jun;44(6):992-1001.
136. Doser TA, Turdi S, Thomas DP, Epstein PN, Li SY, Ren J. Transgenic overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 rescues chronic alcohol intake-induced myocardial hypertrophy and contractile dysfunction. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1941-9.

137. Jankala H, Eklund KK, Kokkonen JO, Kovanen PT, Linstedt KA, Harkonen M, et al. Ethanol infusion increases ANP and p21 gene expression in isolated perfused rat heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Feb 23;281(2):328-33.
138. Wang L, Zhou Z, Saari JT, Kang YJ. Alcohol-induced myocardial fibrosis in metallothionein-null mice: prevention by zinc supplementation. *Am J Pathol.* 2005 Aug;167(2):337-44.
139. Kesteloot H, Roelandt J, Willems J, Claes JH, Joossens JV. An enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. *Circulation.* 1968 May;37(5):854-64.
140. Weber KT. A Quebec quencher. *Cardiovasc Res.* 1998 Dec;40(3):423-5.
141. Aberle NS, 2nd, Privratsky JR, Burd L, Ren J. Combined acetaldehyde and nicotine exposure depresses cardiac contraction in ventricular myocytes: prevention by folic acid. *Neurotoxicol Teratol.* 2003 Nov-Dec;25(6):731-6.
142. Aberle NS, 2nd, Burd L, Zhao BH, Ren J. Acetaldehyde-induced cardiac contractile dysfunction may be alleviated by vitamin B1 but not by vitamins B6 or B12. *Alcohol Alcohol.* 2004 Sep-Oct;39(5):450-4.
143. Chen DB, Wang L, Wang PH. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci.* 2000 Aug 25;67(14):1683-93.
144. Chin JH, Goldstein DB, Parsons LM. Fluidity and lipid composition of mouse biomembranes during adaptation to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1979 Jan;3(1):47-9.
145. Goldstein DB. Drug dependence as an adaptive response: studies with ethanol in mice. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1975;13:185-98.
146. Taraschi TF, Thayer WS, Ellingson JS, Rubin E. Effects of ethanol on the structure and function of rat liver mitochondrial and microsomal membranes. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;488:127-39.
147. Taraschi TF, Ellingson JS, Wu A, Zimmerman R, Rubin E. Phosphatidylinositol from ethanol-fed rats confers membrane tolerance to ethanol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Dec;83(24):9398-402.
148. Ellingson JS, Janes N, Taraschi TF, Rubin E. The effect of chronic ethanol consumption on the fatty acid composition of phosphatidylinositol in rat

liver microsomes as determined by gas chromatography and $^1\text{H-NMR}$. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Feb 25;1062(2):199-205.

149. Berridge MJ. Inositol lipids and cell proliferation. *Biochim Biophys Acta*. 1987 Apr 20;907(1):33-45.

150. Hoek JB, Thomas AP, Rubin R, Rubin E. Ethanol-induced mobilization of calcium by activation of phosphoinositide-specific phospholipase C in intact hepatocytes. *J Biol Chem*. 1987 Jan 15;262(2):682-91.

151. Aistrup GL, Kelly JE, Piano MR, Wasserstrom JA. Biphasic changes in cardiac excitation-contraction coupling early in chronic alcohol exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Sep;291(3):H1047-57.

152. Wu S, White R, Wikman-Coffelt J, Sievers R, Wendland M, Garrett J, et al. The preventive effect of verapamil on ethanol-induced cardiac depression: phosphorus-31 nuclear magnetic resonance and high-pressure liquid chromatographic studies of hamsters. *Circulation*. 1987 May;75(5):1058-64.

153. Danziger RS, Sakai M, Capogrossi MC, Spurgeon HA, Hansford RG, Lakatta EG. Ethanol acutely and reversibly suppresses excitation-contraction coupling in cardiac myocytes. *Circ Res*. 1991 Jun;68(6):1660-8.

154. Thomas AP, Sass EJ, Tun-Kirchmann TT, Rubin E. Ethanol inhibits electrically-induced calcium transients in isolated rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1989 Jun;21(6):555-65.

155. Figueredo VM, Chang KC, Baker AJ, Camacho SA. Chronic alcohol-induced changes in cardiac contractility are not due to changes in the cytosolic Ca^{2+} transient. *Am J Physiol*. 1998 Jul;275(1 Pt 2):H122-30.

156. Piano MR, Rosenblum C, Solaro RJ, Schwertz D. Calcium sensitivity and the effect of the calcium sensitizing drug pimobendan in the alcoholic isolated rat atrium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 Feb;33(2):237-42.

157. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz*. 2001 Aug;26(5):345-52.

158. McKee EE, Grier BL. Insulin stimulates mitochondrial protein synthesis and respiration in isolated perfused rat heart. *Am J Physiol*. 1990 Sep;259(3 Pt 1):E413-21.

159. Lange LG, Sobel BE. Mitochondrial dysfunction induced by fatty acid ethyl esters, myocardial metabolites of ethanol. *J Clin Invest.* 1983 Aug;72(2):724-31.
160. Beckemeier ME, Bora PS. Fatty acid ethyl esters: potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J Mol Cell Cardiol.* 1998 Nov;30(11):2487-94.
161. Bing RJ, Tillmanns H, Fauvel JM, Seeler K, Mao JC. Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog. *Circ Res.* 1974 Jul;35(1):33-8.
162. Sarma JS, Ikeda S, Fischer R, Maruyama Y, Weishaar R, Bing RJ. Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol administration. *J Mol Cell Cardiol.* 1976 Dec;8(12):951-72.
163. Segel LD, Rendig SV, Mason DT. Alcohol-induced cardiac hemodynamic and Ca²⁺ flux dysfunctions are reversible. *J Mol Cell Cardiol.* 1981 May;13(5):443-55.
164. Siddiq T, Salisbury JR, Richardson PJ, Preedy VR. Synthesis of ventricular mitochondrial proteins in vivo: effect of acute ethanol toxicity. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Aug;17(4):894-9.
165. Nicolas JM, Antunez E, Thomas AP, Fernandez-Sola J, Tobias E, Estruch R, et al. Ethanol acutely decreases calcium transients in cultured human myotubes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 Aug;22(5):1086-92.
166. Tiernan JM, Ward LC. Acute effects of ethanol on protein synthesis in the rat. *Alcohol Alcohol.* 1986;21(2):171-9.
167. Meehan J, Piano MR, Solaro RJ, Kennedy JM. Heavy long-term ethanol consumption induces an alpha- to beta-myosin heavy chain isoform transition in rat. *Basic Res Cardiol.* 1999 Dec;94(6):481-8.
168. Adams MA, Hirst M. Lack of cardiac alpha 1-adrenoceptor involvement in ethanol-induced cardiac hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol.* 1989 Mar;67(3):240-5.
169. Adams MA, Hirst M. Metoprolol suppresses the development of ethanol-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990 May;68(5):562-7.

170. Cheng CP, Cheng HJ, Cunningham C, Shihabi ZK, Sane DC, Wannenburg T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):226-36.
171. Kim SD, Beck J, Bieniarz T, Schumacher A, Piano MR. A rodent model of alcoholic heart muscle disease and its evaluation by echocardiography. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Mar;25(3):457-63.
172. Chen YH, Liu JM, Hsu RJ, Hu SC, Harn HJ, Chen SP, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:6.
173. Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993 Oct 30;342(8879):1073-5.
174. Amici A, Levine RL, Tsai L, Stadtman ER. Conversion of amino acid residues in proteins and amino acid homopolymers to carbonyl derivatives by metal-catalyzed oxidation reactions. *J Biol Chem*. 1989 Feb 25;264(6):3341-6.
175. Paradis V, Kollinger M, Fabre M, Holstege A, Poynard T, Bedossa P. In situ detection of lipid peroxidation by-products in chronic liver diseases. *Hepatology*. 1997 Jul;26(1):135-42.
176. Fernandez-Sola J, Estruch R, Nicolas JM, Pare JC, Sacanella E, Antunez E, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol*. 1997 Aug 15;80(4):481-5.
177. Wu CF, Sudhaker M, Ghazanfar J, Ahmed SS, Regan TJ. Preclinical cardiomyopathy in chronic alcoholics: a sex difference. *Am Heart J*. 1976 Mar;91(3):281-6.
178. Teragaki M, Takeuchi K, Toda I, Yoshiyama M, Akioka K, Tanaka M, et al. Point mutations in mitochondrial DNA of patients with alcoholic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2000;15(4):172-5.
179. Lopez-Haldon J, Garcia-Lozano JR, Martinez Martinez A, Nunez-Roldan A, Burgos Cornejo J. [The effect of polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes on the phenotypic expression of

Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jul 10;113(5):161-3.

180. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005 Feb;18(2 Pt 1):276-86.

181. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med*. 1977 May 26;296(21):1194-200.

182. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999 Feb;33(2):653-7.

183. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet*. 1984 Jan 21;1(8369):119-22.

184. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima H, Beevers DG, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. 1994 14;308(6939):1263-7.

185. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 2005;45(5):874-9.

186. Estruch R. [The cardiovascular effects of alcohol]. *Med Clin (Barc)*. 1995 Nov 11;105(16):628-35.

187. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA*. 1990 18;264(3):377-81.

188. Koide T, Ozeki K. The incidence of myocardial abnormalities in man related to the level of ethanol consumption. A proposal of a diagnostic criterion of alcoholic cardiomyopathy. *Jpn Heart J*. 1974 Jul;15(4):337-48.

189. Kajander OA, Kupari M, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Penttila A, et al. Dose dependent but non-linear effects of alcohol on the left and right ventricle. *Heart*. 2001 Oct;86(4):417-23.

190. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Apr;11(4):221-8.

191. Kupari M, Koskinen P. Alcohol, cardiac arrhythmias and sudden death. *Novartis Found Symp.* 1998;216:68-79; discussion -85.
192. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1750-7.
193. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13):1339-47.
194. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Chen J, Wu X, Chen CS, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol.* 2009 Jun 12;135(1):78-85.
195. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, Heitmann BL, Gronbaek M, O'Reilly E, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1589-97.
196. Janszky I, Mukamal KJ, Orth-Gomer K, Romelsjo A, Schenck-Gustafsson K, Svane B, et al. Alcohol consumption and coronary atherosclerosis progression--the Stockholm Female Coronary Risk Angiographic Study. *Atherosclerosis.* 2004 Oct;176(2):311-9.
197. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 23;166(19):2145-50.
198. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA.* 2001 Apr 18;285(15):1965-70.
199. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol.* 1986 Sep;124(3):481-9.
200. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):10-9.
201. Freiberg MS, Chang YF, Kraemer KL, Robinson JG, Adams-Campbell LL, Kuller LL. Alcohol consumption, hypertension, and total mortality among women. *Am J Hypertens.* 2009 Nov;22(11):1212-8.

202. Rajpathak SN, Freiberg MS, Wang C, Wylie-Rosett J, Wildman RP, Rohan TE, et al. Alcohol consumption and the risk of coronary heart disease in postmenopausal women with diabetes: Women's Health Initiative Observational Study. *Eur J Nutr*. 2010 Jun;49(4):211-8.
203. Djousse L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2009 Jul 21;120(3):237-44.
204. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2936-42.
205. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA*. 2001 Apr 18;285(15):1971-7.
206. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2002 Feb 5;136(3):181-91.
207. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure in hypertensive US male physicians. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 1;102(5):593-7.
208. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):34-9.
209. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1753-9.
210. Salisbury AC, House JA, Conard MW, Krumholz HM, Spertus JA. Low-to-moderate alcohol intake and health status in heart failure patients. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5):323-8.
211. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
212. De Oliveira ESER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by

increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19):2347-52.

213. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet*. 1983 Oct 8;2(8354):819-22.

214. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1523-8.

215. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):373-81.

216. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, Bangdiwala S, Heiss G, Wallace RB, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1987 Oct;126(4):629-37.

217. Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1992 Jun 1;116(11):881-7.

218. Amarasuriya RN, Gupta AK, Civen M, Horng YC, Maeda T, Kashyap ML. Ethanol stimulates apolipoprotein A-I secretion by human hepatocytes: implications for a mechanism for atherosclerosis protection. *Metabolism*. 1992 Aug;41(8):827-32.

219. Tam SP. Effect of ethanol on lipoprotein secretion in two human hepatoma cell lines, HepG2 and Hep3B. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992 Dec;16(6):1021-8.

220. Schafer C, Parlesak A, Eckoldt J, Bode C, Bode JC, Marz W, et al. Beyond HDL-cholesterol increase: phospholipid enrichment and shift from HDL3 to HDL2 in alcohol consumers. *J Lipid Res*. 2007 Jul;48(7):1550-8.

221. Wakabayashi I, Groschner K. Modification of the association between alcohol drinking and non-HDL cholesterol by gender. *Clin Chim Acta*. 2009 Jun 27;404(2):154-9.

222. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. Alcohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Lancet*. 1977 Jul 23;2(8030):153-5.
223. Mukamal KJ, Mackey RH, Kuller LH, Tracy RP, Kronmal RA, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and lipoprotein subclasses in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2559-66.
224. Pownall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res*. 1994 Dec;35(12):2105-13.
225. Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM, Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med*. 1999 May 10;159(9):981-7.
226. Razay G, Heaton KW, Bolton CH, Hughes AO. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *BMJ*. 1992 Jan 11;304(6819):80-3.
227. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2559-62.
228. Younis J, Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE, Talmud PJ. Genetic variation in alcohol dehydrogenase 1C and the beneficial effect of alcohol intake on coronary heart disease risk in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005 Jun;180(2):225-32.
229. Corella D, Portoles O, Arriola L, Chirlaque MD, Barricarte A, Frances F, et al. Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *J Nutr Biochem*. 2011 May;22(5):487-94.
230. Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, et al. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr;73(4):736-45.

231. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):624-35.
232. Buja A, Scafato E, Sergi G, Maggi S, Suhad MA, Rausa G, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome in the elderly: results from the Italian longitudinal study on aging. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Mar;64(3):297-307.
233. Djousse L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS. Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jul;15(7):1758-65.
234. Imamura F, Lichtenstein AH, Dallal GE, Meigs JB, Jacques PF. Confounding by dietary patterns of the inverse association between alcohol consumption and type 2 diabetes risk. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 1;170(1):37-45.
235. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation*. 2000 Aug 1;102(5):500-5.
236. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):1025-30.
237. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2123-32.
238. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):184-9.
239. Tanasescu M, Hu FB. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among individuals with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2001 Oct;1(2):187-91.
240. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA*. 1999 Jul 21;282(3):239-46.
241. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antunez E, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory

- biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 2004 Jul;175(1):117-23.
242. Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP, Siscovick DS. Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):79-87.
243. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425-8.
244. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluit C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Nov;56(11):1130-6.
245. Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, et al. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):607-12.
246. Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*. 2006 May;186(1):113-20.
247. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004 Dec;25(23):2092-100.
248. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol*. 1987 Feb 1;36(3):317-22.
249. Haut MJ, Cowan DH. The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am J Med*. 1974 Jan;56(1):22-33.
250. Renaud S, Dumont E, Godsey F, Suplisson A, Thevenon C. Platelet functions in relation to dietary fats in farmers from two regions of France. *Thromb Haemost*. 1979 Feb 15;40(3):518-31.

251. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr.* 1992 May;55(5):1012-7.
252. Rubin R. Ethanol interferes with collagen-induced platelet activation by inhibition of arachidonic acid mobilization. *Arch Biochem Biophys.* 1989 Apr;270(1):99-113.
253. Mehta P, Mehta J, Lawson D, Patel S. Ethanol stimulates prostacyclin biosynthesis by human neutrophils and potentiates anti-platelet aggregatory effects of prostacyclin. *Thromb Res.* 1987 Dec 15;48(6):653-61.
254. Mikhailidis DP, Jeremy JY, Barradas MA, Green N, Dandona P. Effect of ethanol on vascular prostacyclin (prostaglandin I₂) synthesis, platelet aggregation, and platelet thromboxane release. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 Nov 19;287(6404):1495-8.
255. Ruf JC, Berger JL, Renaud S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Jan;15(1):140-4.
256. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW. Ischemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation.* 1991 Jan;83(1):38-44.
257. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr.* 1996 Apr;50(4):209-13.
258. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA.* 1994 Sep 28;272(12):929-33.
259. Hendriks HFJ VJ, Velthuis te Wierik EJ, Schaafsma G, Kluft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal in fibrinolytic factors. *BMJ* 1994;308:1003-6.
260. Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB, Baker R, Oosttryck R, Adams MJ, et al. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jan;9(1):39-45.

261. Elwood PC, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW, Layzell JC, Limb ES. Inter-relationships between haemostatic tests and the effects of some dietary determinants in the Caerphilly cohort of older men. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993 Aug;4(4):529-36.
262. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J*. 1979 Jan 20;1(6157):153-6.
263. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986 Sep 6;2(8506):533-7.
264. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12):1367-73.
265. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2009 Dec;104(12):1981-90.
266. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1080-7.
267. Fuchs FD CL, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. . Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2001;37(5):1242–50.
268. Hashimoto Y, Nakayama T, Futamura A, Omura M, Nakarai H, Nakahara K. Relationship between genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and changes in risk factors for coronary heart disease associated with alcohol consumption. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1043-8.
269. Stewart SH, Oroszi G, Randall PK, Anton RF. COMT genotype influences the effect of alcohol on blood pressure: results from the COMBINE study. *Am J Hypertens*. 2009 Jan;22(1):87-91.
270. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: To abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*. 2012 Feb 13.

271. Barefoot JC, Gronbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2002 Aug;76(2):466-72.
272. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, Giles WH, Mensah G, Serdula MK, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med.* 2005 May;28(4):369-73.
273. Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J.* 2004 Jul;25(13):1153-62.
274. Matteo Cameli PB, Antonio Garzia, Matteo Lisi, Arianna Bocelli, and Sergio Mondillo. Acute Effects of Low Doses of Ethanol on Left and Right Ventricular Function in Young Healthy Subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(10):1860–5.
275. Kupari M. Acute cardiovascular effects of ethanol A controlled non-invasive study. *Br Heart J.* 1983 Feb;49(2):174-82.
276. Riff DP, Jain AC, Doyle JT. Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Am Heart J.* 1969 Nov;78(5):592-7.
277. Kupari M. Drunkenness, hangover, and the heart. *Acta Med Scand.* 1983;213(2):84-90.
278. Kupari M, Heikkila J, Tolppanen EM, Nieminen MS, Ylikahri R. Acute effects of alcohol, beta blockade, and their combination on left ventricular function and hemodynamics in normal man. *Eur Heart J.* 1983 Jul;4(7):463-71.
279. Kelbaek H, Heslet L, Skagen K, Munck O, Christensen NJ, Godtfredsen J. Cardiac function after alcohol ingestion in patients with ischemic heart disease and cardiomyopathy: a controlled study. *Alcohol Alcohol.* 1988;23(1):17-21.
280. Child JS, Kovick RB, Levisman JA, Pearce ML. Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade. *Circulation.* 1979 Jan;59(1):120-5.
281. Delbridge LM, Connell PJ, Harris PJ, Morgan TO. Ethanol effects on cardiomyocyte contractility. *Clin Sci (Lond).* 2000 Apr;98(4):401-7.
282. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension.* 1987 Feb;9(2):111-21.

283. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Jr., Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Jun;1(6):1385-90.
284. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):999-1008.
285. Colantonio D, Casale R, Desiati P, De Michele G, Mammarella M, Pasqualetti P. A possible role of atrial natriuretic peptide in ethanol-induced acute diuresis. *Life Sci*. 1991;48(7):635-42.
286. Gianoulakis C, Guillaume P, Thavundayil J, Gutkowska J. Increased plasma atrial natriuretic peptide after ingestion of low doses of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 Feb;21(1):162-70.
287. Guillaume P, Jankowski M, Gianoulakis C, Gutkowska J. Effect of chronic ethanol consumption on the atrial natriuretic system of spontaneously hypertensive rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 Dec;20(9):1653-61.
288. Cantin M, Genest J. The heart as an endocrine gland. *Hypertension*. 1987 Nov;10(5 Pt 2):1118-21.
289. Chartier L, Schiffrin E, Thibault G, Garcia R. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo. *Endocrinology*. 1984 Nov;115(5):2026-8.
290. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981 Jan 5;28(1):89-94.
291. Yasujima M, Abe K, Kohzuki M, Tanno M, Kasai Y, Sato M, et al. Atrial natriuretic factor inhibits the hypertension induced by chronic infusion of norepinephrine in conscious rats. *Circ Res*. 1985 Sep;57(3):470-4.
292. Criscione L, Powell JR, Burdet R, Engesser S, Schlager F, Schoepfer A. Alcohol suppresses endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric vascular beds. *Hypertension*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):964-7.
293. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599-608.

294. Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch Intern Med*. 1999 Sep 13;159(16):1865-70.
295. Gronbaek M BU, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO,, Jensen G ST. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. . *Ann Intern Med* 2000; ;133:411–9.
296. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol*. 2003 Sep 15;158(6):585-95.
297. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*. 1996 Mar 23;312(7033):731-6.
298. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002 Jun 18;105(24):2836-44.
299. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991 Aug 24;338(8765):464-8.
300. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995 May 6;310(6988):1165-9.
301. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol*. 1992 Feb;21(1):74-81.
302. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med*. 1977 Aug 25;297(8):405-9.
303. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011 Nov;26(11):833-50.

304. Djousse L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res.* 2004 Sep;12(9):1375-85.
305. Estruch R F-SJ, Sacanella E, Paré C, Rubin E, Urbano-Márquez A. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995 Aug;22(2):532-8.
306. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 1994 Aug;107(2):572-8.
307. Ertle G. [CIBIS-II Study. Bisoprolol in patients with chronic heart failure]. *Internist (Berl).* 2000 Nov;41(11):1270-2.
308. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004 May 6;93(9A):35B-9B.
309. Velavan P, Khan NK, Goode K, Rigby AS, Loh PH, Komajda M, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 7;138(1):63-9.
310. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2117-26.
311. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1454-62.
312. Su Y, Pan W, Gong X, Cui J, Shu X, Ge J. Relationships between paced QRS duration and left cardiac structures and function. *Acta Cardiol.* 2009 Apr;64(2):231-8.
313. Chen CA, Hsiao CH, Wang JK, Lin MT, Wu ET, Chiu SN, et al. Implication of QRS prolongation and its relation to mechanical dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood. *Am J Cardiol.* 2009 Jan 1;103(1):103-9.
314. Dhar R, Alsheikh-Ali AA, Estes NA, Moss AJ, Zareba W, Daubert JP, Greenberg H, Case RB, Kent DM. Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter

Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *Heart Rhythm*. 2008 **5**(6): 807-813.

315. Goldenberg I, Vyas AK, Hall, Moss WJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan; 51(3): 288-296.

316. Richardson PJ, Wodak, AD, Atkinson, L, Saunders JB, Jewitt, DE. Relation between alcohol intake, myocardial enzyme activity, and myocardial function in dilated cardiomyopathy. Evidence for the concept of alcohol induced heart muscle disease. *Br Heart J*. 1986; 56(2):165-170.

317. 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. Mar 29; 57(13): 1468-1476.