

Artículo original

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



Almudena Amor-Salamanca<sup>a,◇</sup>, Gonzalo Guzzo-Merello<sup>a,b,◇</sup>, Esther González-López<sup>a,c</sup>, Fernando Domínguez<sup>a,c</sup>, Alejandra Restrepo-Córdoba<sup>a</sup>, Marta Cobo-Marcos<sup>a,c</sup>, Manuel Gómez-Bueno<sup>a,c</sup>, Javier Segovia-Cubero<sup>a,c</sup>, Luis Alonso-Pulpón<sup>a,c</sup> y Pablo García-Pavía<sup>a,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General de Villalba, Villalba, Madrid, España

<sup>c</sup> CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>d</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2017

Aceptado el 20 de noviembre de 2017

On-line el 7 de febrero de 2018

Palabras clave:

Alcohol

Miocardiopatía alcohólica

Miocardiopatía dilatada

Pronóstico

Fracción de eyección del ventrículo

izquierdo

RESUMEN

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

**Métodos:** Se evaluó a 101 pacientes con MCA, con una mediana de seguimiento de 82 [intervalo intercuartílico, 36-134] meses.

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

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

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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

ABSTRACT

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

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

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

Keywords:

Alcohol

Alcoholic cardiomyopathy

Dilated cardiomyopathy

Prognosis

Left ventricular ejection fraction

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.023>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 2, 28222 Majadahonda, Madrid, España. Correo electrónico: [pablogpavia@yahoo.es](mailto:pablogpavia@yahoo.es) (P. García-Pavía).

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

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

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
MCA: miocardiopatía alcohólica  
MCD: miocardiopatía dilatada

## INTRODUCCIÓN

La ingesta excesiva de alcohol es una causa frecuente de miocardiopatía dilatada (MCD) y se ha implicado hasta en un 40% de los casos de MCD idiopática<sup>1-5</sup>. De manera similar a otras formas de MCD, la miocardiopatía alcohólica (MCA) se caracteriza por un ventrículo izquierdo dilatado y una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>6</sup>. Su diagnóstico sigue siendo de exclusión en un paciente con MCD y una historia prolongada de abuso de alcohol (clásicamente, > 80 g de alcohol al día durante más de 5 años)<sup>6,7</sup>.

Los efectos depresores del alcohol en el organismo se conocen ampliamente desde hace siglos<sup>8</sup>. Sin embargo, los mecanismos de lesión miocárdica por los que actúa el alcohol son aún motivo de estudio<sup>9-11</sup>. El evento inicial parece ser la pérdida de miocardiocitos, ya sea por apoptosis o por necrosis; sin embargo, los hallazgos histológicos (fibrosis intersticial, infiltrados inflamatorios, aumento de los depósitos de ácidos grasos y desproporción relativa de las distintas proteínas sarcoméricas) no difieren de los de otros tipos de MCD.

A pesar de su importancia clínica y epidemiológica, solo un pequeño número de trabajos han investigado la historia natural y los factores pronósticos de la MCA<sup>1-5,11,12</sup>. Aunque varias series de casos han documentado la recuperación de la FEVI después de un periodo de abstinencia alcohólica, el impacto pronóstico que tiene la recuperación de la función cardíaca en pacientes con MCA nunca se han analizado. Además, existen datos contradictorios en cuanto a si la abstinencia completa de alcohol es necesaria para mejorar la FEVI. Varias series publicadas hace casi 20 años identificaron la abstinencia alcohólica como el principal predictor de la recuperación de la FEVI en MCA<sup>1-4</sup>, pero estos datos son controvertidos porque las series clásicas que relacionaron la recuperación de la FEVI con el abandono del alcohol incluyeron en el grupo de abstemios a pacientes que redujeron la ingesta de alcohol a cantidades moderadas<sup>1,2</sup> y porque también se ha descrito que los pacientes con MCA que reducen la ingesta de alcohol a moderada (< 60 g/día) mejoran la FEVI en grado similar que los pacientes abstemios<sup>13</sup>. Además, un estudio reciente de nuestro grupo<sup>12</sup>, en el que la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento estándar contemporáneo para la insuficiencia cardíaca, mostró similares pronósticos clínicos en pacientes abstemios y con ingesta de alcohol reducida a moderada. En este trabajo previo de nuestro grupo sobre el tema<sup>12</sup>, se identificaron factores pronósticos asociados con muerte cardiovascular/trasplante cardíaco; además se describió que un tercio de los pacientes con MCA mostraban mejoría de la FEVI, pero no se estudió el impacto pronóstico que la recuperación de la FEVI tenía en el resultado a largo plazo de

la MCA ni qué factores se asociaban con la recuperación de la FEVI.

Aparte de describirse la evolución de la FEVI tras el abandono del alcohol, ningún estudio ha evaluado hasta ahora si otros factores distintos de la abstinencia alcohólica se asocian con la recuperación de la FEVI. Que se pueda predecir la recuperación de la FEVI en MCA tiene implicaciones clínicas importantes, especialmente a la hora de decidir el implante de desfibriladores automáticos implantables (DAI) y la derivación adecuada de estos pacientes para trasplante<sup>14</sup>. El implante de DAI es un tema de particular interés en MCA, ya que estos pacientes tienen más riesgo de arritmias ventriculares<sup>15</sup>.

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

## MÉTODOS

Se recogieron los datos de todos los pacientes consecutivos con MCA enviados para evaluación a las unidades de insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco del Hospital Universitario Puerta de Hierro en Madrid desde enero de 1993 a diciembre de 2015 (cohorte prospectiva de pacientes con análisis retrospectivo). El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki. Se consideró que un paciente cumplía criterios de MCA si tenía MCD idiopática y reconocía un consumo de alcohol excesivo y prolongado. El consumo excesivo de alcohol se definió como la historia referida por el paciente de ingesta de alcohol > 80 g al día durante un periodo de al menos 5 años, como se ha recogido clásicamente en la mayoría de las series de MCA publicadas<sup>1-4,6,7,12</sup>. El abuso de alcohol debía estar presente hasta al menos 3 meses antes del diagnóstico de MCA.

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

Se incluyó en la evaluación inicial de todos los pacientes al menos examen físico, análisis de sangre, electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma. Todos los ecocardiogramas se realizaron en el Hospital Universitario Puerta de Hierro siguiendo las recomendaciones estándares<sup>16</sup>. Se realizaron exploraciones invasivas y pronósticas sucesivas a los pacientes según se necesitaron. No se realizaron evaluaciones ecocardiográficas sucesivas a intervalos fijos, pero en la mayoría de los pacientes

se realizó al menos 1 ecocardiograma al año. Se realizó a todos los pacientes angiografía coronaria/tomografía computarizada para descartar enfermedad coronaria, excepto en 1 caso (varón de 30 años sin factores de riesgo coronario que completó una prueba de esfuerzo normal).

El estudio se iniciaba tras completar la evaluación inicial y finalizaba en el último seguimiento disponible o tras la muerte o el trasplante. Se siguió a todos los pacientes en el centro de manera regular (al menos 1 vez al año), y se los trasladaba al hospital de referencia en caso de recuperación completa de la FEVI estable (> 3 años). La información sobre el estado final de cada paciente en diciembre de 2015 se obtuvo de su historia médica o mediante contacto telefónico con el paciente o su médico de referencia.

Se registró la evolución de la FEVI, la muerte y el trasplante cardíaco. La causa de la muerte se clasificó en causada por insuficiencia cardíaca, muerte súbita cardíaca o de causa no cardíaca. La recuperación significativa de la función cardíaca se definió como un aumento absoluto de la FEVI  $\geq$  10% hasta un valor de FEVI  $\geq$  40% al final del seguimiento.

### Análisis estadístico

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

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

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

## RESULTADOS

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

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

Durante una mediana de seguimiento de 82 [36-134] meses, 21 pacientes con MCA (21%) fallecieron: 8 debido a insuficiencia cardíaca progresiva, 7 por muerte súbita cardíaca, 1 por infarto de

**Tabla 1**

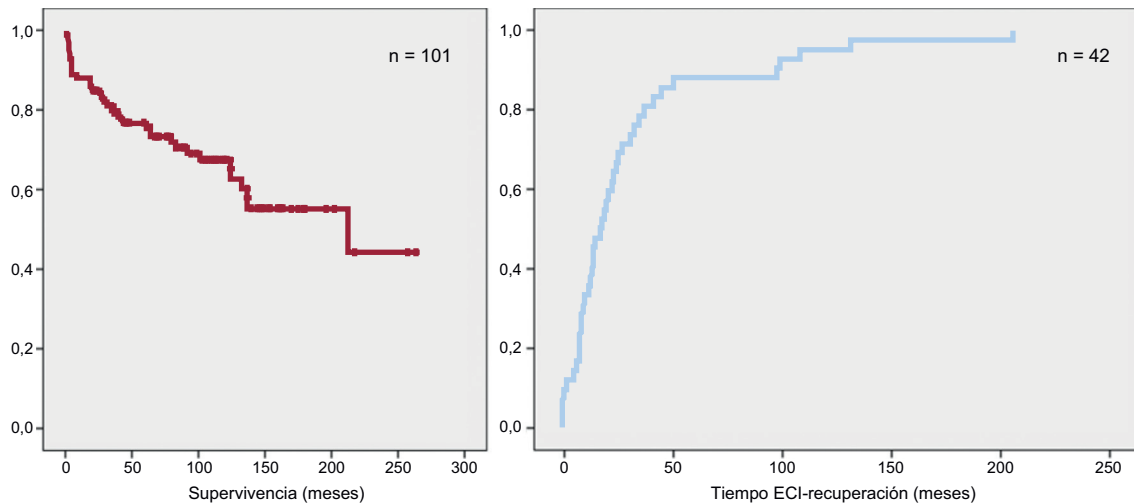
Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas en la evaluación inicial de 101 pacientes con miocardiopatía alcohólica

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

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

Salvo otra indicación, los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar.

miocardio y 5 por causas no cardíacas ([figura 1A](#)). La media de seguimiento hasta la muerte fue de 74,5 [3,2-137,4] meses. En total, 15 pacientes con MCA (15%) recibieron trasplante cardíaco (3 urgentes y 12 electivos), tras una media de seguimiento hasta el trasplante de 30,6 [2,4-63,7] meses. Seis pacientes (6%) presentaron una fibrilación ventricular documentada. Durante el seguimiento, se implantó un DAI a 37 pacientes, y 20 recibieron terapia de resincronización cardíaca.



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

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

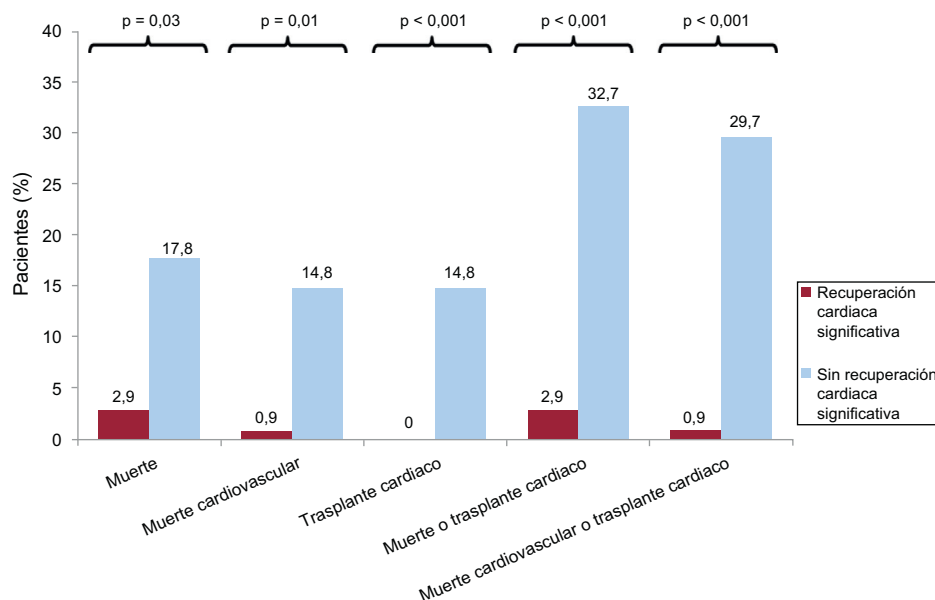
Los pacientes con MCA que alcanzaron una recuperación significativa de la FEVI tuvieron mejor evolución clínica que aquellos que no la alcanzaron, con tasas de mortalidad más bajas (el 3 frente al 18%;  $p = 0,005$ ), muerte cardiovascular (el 1 frente al 15%;  $p = 0,002$ ) y trasplante cardíaco (0 frente al 15%;  $p < 0,0001$ ) (figura 2). Entre los pacientes con MCA y recuperación

significativa de la FEVI, solo 3 tuvieron eventos adversos durante el seguimiento: un paciente falleció debido a un cáncer, otro murió tras un infarto de miocardio y un tercero tuvo un ictus.

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

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

Los únicos predictores independientes de recuperación cardíaca significativa en el análisis de regresión multivariable fueron una duración del QRS < 120 ms (*odds ratio* [OR] = 6,68; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,30-19,41), el uso de bloqueadores beta (OR = 3,01; IC95%, 1,09-8,28) y la ausencia de tratamiento con diuréticos (OR = 3,35; IC95%, 1,08-10,42)



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

**Tabla 2**  
Características ecocardiográficas, electrocardiográficas y terapéuticas de los pacientes con miocardiopatía alcohólica con y sin recuperación de la fracción de eyección

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

ALT: alanina aminotransferasa; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AST: alanina aminotransferasa; BRI: bloqueo de rama izquierda; DD: diámetro diastólico; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

(área bajo la curva = 0,78; IC95%, 0,69-0,87; prueba de bondad de ajuste,  $p = 0,182$ ) (tabla 3).

Finalmente, ninguno de los pacientes que continuó con el consumo de alcohol > 80 g/día (n = 6) recuperó la FEVI. La tasa de recuperación significativa de la FEVI entre los bebedores persistentes y el grupo de pacientes con MCA que redujeron el

consumo de alcohol a moderado o lo abandonaron por completo fue muy diferente (0 frente a 44%;  $p = 0,033$ ). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la tasa de recuperación de la FEVI entre los pacientes con MCA que redujeron la ingesta de alcohol a < 80 g/día y los abstemios (el 45 frente al 44%;  $p = 0,9$ ) (figura 3).

**Tabla 3**

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

	OR (IC95%)	p	ABC (IC95%)	p
QRS < 120 ms	6,67 (2,29-19,40)	< 0,001		
Tratamiento bloqueador beta	3,01 (1,09-8,28)	0,032	0,78 (0,69-0,87)	0,001
Ausencia de diuréticos del asa	3,35 (1,08-10,42)	0,036		

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

Variabes incluidas en el análisis de regresión múltiple: diámetro diastólico ( $p=0,022$ ; incrementos de diámetro de 5 en 5 mm), bloqueo de rama izquierda ( $p=0,004$ ), duración del QRS < 120 ms ( $p=0,0001$ ), abstinencia alcohólica ( $p=0,56$ ), tratamiento con bloqueadores beta ( $p=0,02$ ) y ausencia de tratamiento con diuréticos del asa ( $p=0,017$ ).

## DISCUSIÓN

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

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

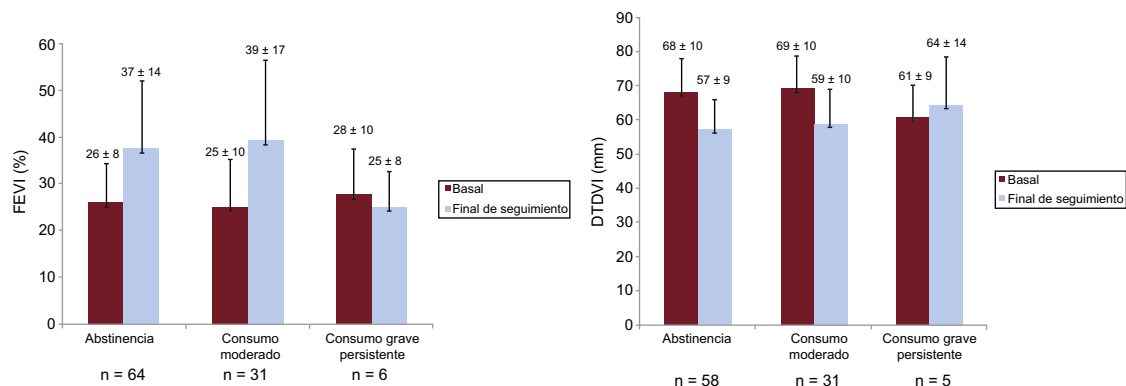
En el estudio de 2015 sobre la historia natural de la MCA<sup>12</sup>, se informaba de que cerca de un tercio de los pacientes con MCA recuperaban la FEVI en la evolución, pero no se estudiaba el impacto pronóstico que la recuperación de la FEVI pudiera tener a largo plazo ni qué factores estaban implicados en esa recuperación. En el presente estudio se muestra que los pacientes que experimentan una recuperación cardiaca significativa (aumento absoluto de la FEVI  $\geq 10\%$  hasta un valor final  $\geq 40\%$ ) tienen excelentes resultados clínicos tras un seguimiento largo. Los pacientes con MCA que experimentaron una mejoría significativa de la FEVI tuvieron resultados claramente mejores que quienes no la mejoraron. Por otra parte, en el presente estudio, solo un paciente con MCA cuya FEVI mejoró significativamente sufrió una muerte de causa cardiaca, debida a un infarto de miocardio. Por lo tanto, se considera que la mejoría de la FEVI hasta este umbral se podría utilizar para predecir la evolución clínica de los pacientes con MCA y podría convertirse en un objetivo que alcanzar en la práctica clínica. Un estudio reciente de nuestro grupo<sup>15</sup> que analizó la incidencia de arritmias ventriculares malignas en 94 pacientes

con MCA de esta serie (pacientes del periodo 1993-2011) también apuntaba en esta dirección: no se produjo ninguna muerte súbita cardiaca/descarga de DAI en pacientes con MCA cuando la FEVI era  $\geq 40\%$ . La identificación de qué pacientes con MCA tienen una alta probabilidad de mejorar su FEVI por encima de este umbral facilitaría la decisión de implantar un DAI.

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

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

En el presente estudio, una duración del QRS < 120 ms, el tratamiento con bloqueadores beta y la ausencia de tratamiento diurético fueron predictores independientes de recuperación significativa de la función cardiaca. Estos son factores pronósticos bien conocidos, ya identificados en otros estudios/registros de



**Figura 3.** Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) según la ingesta de alcohol durante el seguimiento.

MCD<sup>18,21,22</sup>. Los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta y los IECA/ARA-II en la función cardiaca se demostraron previamente en diversos estudios de MCD<sup>23,24</sup>. En este estudio el tratamiento con IECA/ARA-II no resultó ser predictor independiente de recuperación de la FEVI, probablemente porque casi todos los pacientes con MCA (93%) ya recibían estos medicamentos en la evaluación inicial. Sin embargo, los mejores resultados clínicos encontrados en los pacientes<sup>12</sup> comparados con los resultados indicados en los estudios de MCA realizados en la era prevasodilatadora<sup>1-4</sup> refuerzan el mensaje de que ambos fármacos (bloqueadores beta e IECA/ARA-II) deben prescribirse a todos los pacientes con MCA y probablemente a todos los pacientes con MCD independientemente del agente causal. Que la terapia diurética se identificara como un factor pronóstico negativo en la presente serie probablemente refleje la presencia de congestión y una enfermedad cardiaca más avanzada en la evaluación inicial. Curiosamente, otras variables asociadas con la retención de líquidos (clase funcional de la *New York Heart Association* III-IV y reflujo hepatoyugular), aunque no se estudiara si se asocian con recuperación de la FEVI, sí se han asociado con pronóstico clínico más adverso para los pacientes con MCA<sup>4</sup>. Si bien la fibrilación auricular se ha relacionado con peor pronóstico evolutivo, en el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de fibrilación auricular (el 31% de los que recuperaron la FEVI frente al 42,4 de los que no;  $p = 0,24$ ).

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

En contraste con ese estudio, Gavazzi et al.<sup>2</sup>, al analizar una cohorte de 79 pacientes con MCA y 259 con MCD, indicaron que solo los pacientes que suspendieron el abuso del alcohol mostraron mejoría de la FEVI. Curiosamente, en ese estudio se incluyó en la misma categoría que los abstemios a los pacientes con MCA que redujeron la ingesta de alcohol a moderada. Nicolás et al.<sup>13</sup> estudiaron posteriormente el efecto en la FEVI de controlar la ingesta de alcohol en MCA; encontraron que, tras un seguimiento de 4 años, la FEVI aumentó no solo en pacientes con MCA que cesaron completamente el consumo de alcohol, sino también en pacientes que redujeron el consumo de alcohol a  $< 60$  g/día. En ese estudio, la FEVI solo empeoró en los 8 pacientes con MCA y persistente ingesta de alcohol  $> 80$  g/día. Lamentablemente, en ese estudio no se realizó un análisis multifactorial ni se examinaron otros factores predictores de mejora de la FEVI. Los resultados del presente estudio están en línea con los de Nicolás et al.<sup>13</sup> y son contrarios a los de otros estudios. Se encontró que la abstinencia alcohólica no se asoció con la mejoría de la FEVI, tanto en el análisis univariable como en el multivariable, y la recuperación de la FEVI fue similar entre los abstemios y los bebedores moderados. Por el contrario, y de modo similar que los resultados de Nicolás et al.<sup>13</sup>, ninguno de los 6 pacientes con MCA que continuaron consumiendo más de 80 g/día presentó una mejoría significativa de la FEVI.

A pesar de estos resultados, se sigue considerando que se debe recomendar el cese completo del consumo de alcohol en la MCA, debido a que para estos pacientes puede ser difícil mantener una ingesta de alcohol moderada, y el abuso grave de alcohol, que se asocia con mala evolución de la FEVI, podría reiniciarse. En este sentido, los llamados marcadores biológicos

del alcoholismo son útiles en el seguimiento de estos pacientes. Los principales son el volumen corpuscular medio eritrocitario, las enzimas hepáticas GGT y AST y la transferrina deficiente en carbohidratos, cuyos valores se elevan en relación con el consumo crónico de alcohol.

## Limitaciones

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

La definición de MCA utilizada ( $> 80$  g/día durante al menos 5 años) está ampliamente aceptada y se ha utilizado en varios estudios previos, pero probablemente conduzca a una infrarrepresentación de mujeres con MCA. La definición aceptada de MCA no tiene en cuenta el sexo o el índice de masa corporal. Se ha publicado que las mujeres son más sensibles a los efectos del alcohol. Además, el alcohol afecta al corazón a través de un efecto tóxico que depende de la cantidad de alcohol que llega al corazón. Dado que las mujeres suelen tener un índice de masa corporal más bajo, es plausible que puedan alcanzar concentraciones tóxicas con menor cantidad de alcohol.

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

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

## CONCLUSIONES

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

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Ana Royuela su asistencia en el análisis estadístico.

## FINANCIACIÓN

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

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

**¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?**

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

**¿QUÉ APORTA DE NUEVO?**

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

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2000;21:306-314.
2. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol*. 2000;85:1114-1118.
3. Guillo P, Mansourati J, Maheu B, et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol*. 1997;79:1276-1278.
4. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1996;17:251-257.
5. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J*. 1998;135:833-837.
6. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121:1638-1650.
7. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6:771-781.
8. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy. The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41:484-493.
9. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320:409-415.
10. Kupari M, Koskinen P, Suokas A. Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol*. 1991;67:274-279.
11. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med*. 2017;43:1-5.
12. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78-86.
13. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;136:192-200.
14. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:371-381.
15. Guzzo-Merello G, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;199:99-105.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14.
17. Ballester M, Martí V, Carrió I, et al. Spectrum of alcohol-induced myocardial damage detected by indium-111-labeled monoclonal antimyosin antibodies. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:160-167.
18. CIBIS-II, Investigators, Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
19. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1468-1476.
20. Blehman I, Arad M, Nussbaum T, Goldenberg I, Freimark D. Predictors and outcome of sustained improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2014;37:687-692.
21. Hofmann M, Bauer R, Handrock R, Weidinger G, Goedel-Meinen L. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail*. 2005;11:523-528.
22. Velavan P, Khan NK, Goode K, et al. Predictors of short term mortality in heart failure – insights from the Euro Heart Failure survey. *Int J Cardiol*. 2010;138:63-69.
23. Matsumura Y, Takata J, Ktaoka H, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J*. 2006;70:376-383.
24. Broch K, Murbræch K, Andreassen AK, Hopp E, Aakhus S, Gullestad L. Contemporary outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116:952-959.
25. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*. 2013;164:267-276.