

Cardiomiopatía alcohólica.

Alcoholic cardiomyopathy.

DIEGO FARIA MARQUES FERREIRA¹, FLAVIA CRISTINA GOMES ALVES²

1. Biomédico Perfusionista. Instituto do Coração/FMUSP, Brasil

2. Enfermera Perfusionista. Instituto do Coração/FMUSP, Brasil.

RESUMEN

Desde la introducción del término "cardiomiopatía alcohólica" en 1902, el diagnóstico se basa principalmente en un historial a largo plazo de consumo excesivo de alcohol sin condiciones anormales de carga (hipertensión, enfermedad valvular), enfermedad coronaria, drogas o otra enfermedad específica. El consumo excesivo de alcohol es una causa frecuente de miocardiopatía dilatada, responsable de hasta el 40% de los casos de miocardiopatía dilatada idiopática. El abuso de alcohol inicialmente causa una disfunción ventricular izquierda asintomática, pero cuando continúa puede causar los signos y síntomas familiares de insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo general, los pacientes, muestran signos típicos como disnea progresiva, hinchazón del tobillo, ortopnea, capacidad reducida de ejercicio, arritmias, eventos tromboembólicos y muerte súbita cardíaca. La terapia médica disponible no es diferente de la de otras etiologías de insuficiencia cardíaca, excepto que incluye la abstinencia del alcohol como base. La supervivencia es mala para quienes continúan bebiendo en exceso, con niveles de mortalidad a los 4 años cercanos al 50%.

Las anomalías ecocardiográficas, como un aumento en el tamaño de la aurícula izquierda, en el grosor de la pared ventricular izquierda y una disminución en el acortamiento fraccional, preceden a la aparición de síntomas clínicos o hallazgos físicos en alcohólicos. El peor pronóstico se observa en pacientes con fracción de eyección más baja o disfunción diastólica severa, que conduce a insuficiencia cardíaca terminal con la posterior necesidad de implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda o trasplante de corazón. El implante de un cardiodesfibrilador interno es de particular interés en la cardiomiopatía alcohólica, ya que estos pacientes tienen un riesgo elevado de arritmias ventriculares.

Palabras clave: Cardiomiopatía, alcoholismo, insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Since the introduction of the term "alcoholic cardiomyopathy" in 1902, the diagnosis is mainly based on a long-term history of excessive alcohol consumption without abnormal load conditions (hypertension, valve disease), coronary artery disease, drugs or another specific disease. Excessive alcohol use is a frequent cause of dilated cardiomyopathy, responsible for up to 40% of cases of idiopathic dilated cardiomyopathy. Alcohol abuse initially causes asymptomatic left ventricular dysfunction, but when continued it can lead to the familiar signs and symptoms of congestive heart failure. They usually shown typical signs such as progressive dyspnea, ankle swelling, orthopnea, reduced exercise capacity, arrhythmias, thromboembolic events and sudden cardiac death.

The available medical therapy is no different from that for other etiologies of heart failure, except for including alcohol abstinence as a basis. Survival is bad for those who continue to drink heavily, with 4-year mortality levels close to 50%.

Echocardiographic abnormalities, such as an increase in the size of the left atrium and in the thickness of the left ventricular wall, as well as a decrease in fractional shortening, precede the appearance of clinical symptoms or physical findings in alcoholics.

The worst prognosis is observed in patients with lower ejection fraction or severe diastolic dysfunction, leading to terminal heart failure with subsequent need for implantation of a left ventricular assist device or heart transplant. The implant of internal cardio-defibrillator is of particular interest in alcoholic myocardopathy, since these patients are at high risk for ventricular arrhythmias.

Key words: Cardiomyopathy, alcoholism, heart failure.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del término "cardiomiopatía alcohólica" (CMA) en 1902, el diagnóstico se basa principalmente en un historial a largo plazo de consumo excesivo de alcohol sin condiciones anormales de carga (hipertensión, enfermedad valvular), enfermedad coronaria, drogas (doxorrubicina, cocaína) u otra enfermedad específica.¹

McDonald et al. publicaron el primer artículo para evaluar la historia natural y el pronóstico a largo plazo de la CMA en 1971. Reclutó a 48 pacientes ingresados en el hospital con cardiomegalia, sin una etiología clara y alcoholismo severo. Los pacientes fueron tratados con diuréticos, digital y vitamina B. Durante el seguimiento, 19 pacientes fallecieron (40%).²

En 1974, Demakis reclutó a 57 pacientes con CMA. Los pacientes bebieron una cantidad de alcohol equivalente a > 90-100 g de alcohol por día durante al menos 5 años. Durante un período de seguimiento promedio de 40,5 meses, ocurrieron 24 muertes, entre los 57 pacientes (42%). Los factores pronósticos adversos encontrados en este estudio fueron la ingesta severa de alcohol y la duración de los síntomas de insuficiencia cardíaca.²

El efecto beneficioso del alcohol, a dosis bajas, también se atribuyó en parte al hecho de que el etanol se metaboliza de manera diferente en concentraciones bajas y altas. Se ha sugerido que una baja ingesta de etanol tiene la capacidad de aumentar la capacidad antioxidante, sin embargo, en altas concentraciones, el etanol se metaboliza a acetaldehído sin producir dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH).³ Se ha propuesto que los efectos pleiotrópicos del consumo moderado de alcohol producen esta protección contra los eventos cardiovasculares, incluido el aumento del colesterol HDL, la disminución de la viscosidad plasmática, la disminución de la concentración de fibrinógeno, el aumento de la fibrinólisis, la disminución de la agregación plaquetaria y la coagulación, el aumento de la función endotelial, inhibición de la adhesión pericárdica y mejora del proceso de curación postoperatorio mediante la regulación de la metaloproteinasas de matriz (MMP) / inhibidor tisular de la expresión de metaloproteinasas.^{4,5} El consumo moderado de alcohol (1 y 2 bebidas por día) disminuye la mortalidad cardiovascular.⁴

La miocardiopatía dilatada genéticamente modificada (CMD),

causada por genes mutados que codifican proteínas en el citoesqueleto, sarcómero o envoltura nuclear, es responsable de aproximadamente el 35% de todos los casos de CMD. La definición de CMD excluye específicamente la cardiopatía isquémica. Sin embargo, en la cardiopatía isquémica crónica, los cardiomiocitos se lesionan directamente. Esto causa necrosis y fibrosis coagulativa (cicatrización), lo que conduce a un fenotipo de CMD comparable debido a la distorsión arquitectónica del sincitio cardiomiocítico y la amortiguación de la fuerza contráctil.

En general, los pacientes con CMD muestran signos típicos de insuficiencia cardíaca (disnea progresiva, inflamación del tobillo, ortopnea, capacidad reducida de ejercicio) o arritmias, eventos tromboembólicos y muerte súbita cardíaca.⁶ El abuso de alcohol inicialmente causa disfunción ventricular izquierda asintomática, pero cuando continúa puede causar los signos y síntomas familiares de insuficiencia cardíaca congestiva.⁴

El consumo excesivo de alcohol es una causa frecuente de miocardiopatía dilatada, responsable de hasta el 40% de los casos de IDCD idiopático. Al igual que otras formas de CMD, la miocardiopatía alcohólica se caracteriza por un ventrículo izquierdo agrandado y una reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). El diagnóstico de CMA continúa por exclusión en pacientes con IDC y una larga historia de abuso excesivo de alcohol (clásico > 80 g de alcohol por día durante al menos 5 años).⁷ La asociación de arritmias supraventriculares con alto consumo de alcohol y una asociación con muerte súbita cardíaca son otras complicaciones del abuso en pacientes con miocardiopatía alcohólica.⁴

Algunos investigadores sugieren que al menos la mitad de los casos de miocardiopatía dilatada son causados por el alcohol. Los hombres desarrollan cardiomiopatía alcohólica con mayor frecuencia, porque más hombres que mujeres beben y beben más. Pero las mujeres logran consistentemente mayores concentraciones de alcohol en la sangre que los hombres para niveles similares de consumo de alcohol. Esto probablemente se deba a la mayor proporción de agua corporal en los hombres y a una mayor proporción de grasa corporal en las mujeres.

Esto último da como resultado una distribución más lenta del alcohol en la sangre. Además, las mujeres tienen menos cantidades de enzimas que metabolizan el alcohol, como las aldehído deshidrogenasas.⁴

La terapia médica disponible para la miocardiopatía alcohólica no es diferente de la de otras etiologías de insuficiencia cardíaca, excepto que incluye la abstinencia de alcohol como base. La supervivencia es mala para quienes continúan bebiendo en exceso, con niveles de mortalidad a los 4 años cercanos al 50%.

Deben seguirse las pautas de insuficiencia cardíaca, como las adoptadas por la Sociedad Europea de Cardiología o el Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón, mencionadas anteriormente, que incorporan el uso de ciertos Beta-bloqueadores e inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA). Los diuréticos y los digitálicos se pueden usar para tratar pacientes con miocardiopatía alcohólica sintomática. Algunos de estos pacientes pueden tener deficiencias nutricionales coexistentes (vitaminas, minerales como el selenio o el zinc), que también llegan a necesitar corrección, ya que pueden empeorar de manera independiente los resultados o dificultar los intentos de tratamiento.⁴

Las anomalías ecocardiográficas, como un aumento en el tamaño de la aurícula izquierda, un aumento en el grosor de la pared ventricular izquierda y una disminución en el acortamiento fraccional, preceden a la aparición de síntomas clínicos o hallazgos físicos en alcohólicos.⁴

Los estudios en ratones y tejidos humanos han demostrado que el alcohol es una toxina miocárdica directa y causa daño ultra estructural. Esto tiene numerosos efectos, como edema del retículo sarcoplásmico, fragmentación de elementos contráctiles, expansión del disco intercalado y depósito de grasa. Los cardiomiocitos de las ratas expuestas al alcohol tienen una depresión (dependiente de la dosis), en la contractilidad debido, al menos en parte, al agotamiento del calcio sarcoplásmico.⁴

En general, los mecanismos de daño de órganos relacionados con el alcohol se han atribuido a aumentos en el estrés oxidativo, alteraciones de la metilación, modificaciones inusuales de proteínas postraduccionales, desregulación del metabolismo lipídico y vías de transducción de señales, todo lo cual afecta la supervivencia y función celular.³

El peor pronóstico se observa en pacientes con fracción de eyección más baja o disfunción diastólica severa, que conduce a insuficiencia cardíaca terminal con la posterior necesidad

de implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda o al trasplante de corazón.⁶ La implantación de un cardiodesfibrilador interno (DCI) es de particular interés en la AMC, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de arritmias ventriculares.⁷

El alcohol puede alterar la hemodinámica circulatoria, provocando estrés en el corazón. Los miocitos estresados sufren hipertrofia y aumentan el ensamblaje de sarcómeros en respuesta a la alta demanda de gasto cardíaco; Este efecto es probablemente causado por el aumento de los factores de crecimiento circulantes y la citocina, junto con la activación neurohormonal.³

El alto consumo de alcohol se asocia a cambios metabólicos en los miocitos, como la disminución de la actividad de las enzimas respiratorias y la lactato deshidrogenasa, la disminución de la beta oxidación de los ácidos grasos, el aumento de la actividad de la alcohol deshidrogenasa que puede conducir a la acumulación de acetaldehído y la síntesis de proteínas deterioradas, que desemboca en una lesión miocárdica.³

Mediante el análisis proteómico, Fogle y sus colegas revelaron que la ingesta crónica de alcohol durante 16 semanas, desencadenó una disminución de varias proteínas miocárdicas, incluidas las proteínas miofibrilares (por ejemplo, miosina y actina), proteínas mitocondriales (por ejemplo, proteínas de transporte de electrones y deshidrogenasas mitocondriales).

El etanol se oxida a acetaldehído a través de la alcohol deshidrogenasa (ADH). El acetaldehído media los efectos cardiovasculares del etanol, como la depresión cardíaca, la vasodilatación y la hipotensión, a través de la regulación del receptor de rianodina, la liberación de Ca^{2+} , los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje y la apoptosis.⁵

Es bien sabido que el estrés oxidativo y el metabolismo alterado de la glucosa son factores causales en la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica. El estrés oxidativo puede ser causado por la activación de la cadena de transporte de electrones mitocondriales, en el metabolismo del etanol a través de ADH, sistema de oxidación de etanol microsomal y catalasa.⁵ Las bases moleculares de la arquitectura cardíaca irregular en la CMD son cambios en la estructura y composición de los

cardiomiositos. Los cambios pueden ser de naturaleza reactiva o hereditaria y conducir a una remodelación del miocardio, donde los cardiomiositos se intercalan con manchas necróticas, fibróticas y calcificaciones intermitentes. Estos mecanismos aumentan la presión diastólica y la dilatación ventricular, que son responsables de reducir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, empeorar la disfunción diastólica y consecutivamente los síntomas clínicos.⁶

Actualmente, más de 50 genes se han relacionado con la patogénesis de IDC y, en general, se ha identificado una variante causante en aproximadamente el 40% de IDC.⁸ La titina (TTN) se conoce como la proteína sarcomérica más grande que reside en el músculo cardíaco. TTN es el gen más común involucrado en la causa de CMD. Las variantes truncadas del TTN son responsables del 19 al 25% de las formas familiares y del 11 al 18% de las formas esporádicas. Sin embargo, no todas las variantes de TTN truncadas son patógenas, pero también se encuentran en 2 a 3% de la población sana. La cadena pesada de Beta miosina (MYH7), Troponina T cardíaca (TNNT2) y Tropomiosina (TPM1) son genes sarcoméricos, que mutan con mayor frecuencia en la CMD, con una prevalencia de 5 a 10%.

Las mutaciones de la proteína de unión a miosina C3 (MYBPC3) también se encuentran en la CMD, pero son más típicas de la miocardiopatía hipertrófica (HCM). Las proteínas del citoesqueleto son responsables de aproximadamente el 11% de los casos de CMD. Entre estos, Filamin C (FLNC) es el más representativo. La desmina (DES) es responsable del 1-2% de las mutaciones de CMD y la distrofina es responsable de la CMD ligada al cromosoma X. Un gen con muchas implicaciones para el manejo clínico es la proteína de envoltura nuclear (LMNA) Lamin A / C, que se encuentra en hasta 8% de pacientes con IDC. Otros genes se han relacionado con DCM, particularmente aquellos que codifican proteínas desmosomales, retículo sarcoplásmico, fosfolambam (PLB), canal de sodio SCN5A, proteína de unión a ARN20 (RBM20) y muchos otros.⁸

Lamin A (LMNA) es el gen con la asociación más conocida con un fenotipo específico y, por esta razón, es el único mencionado en las guías actuales. Son proteínas de filamento intermedio de tipo V y son componentes de la envoltura nuclear de la célula, que interactúan con proteínas asociadas con la membrana. Desempeñan un papel estructural importante en diferentes tipos de células y participan en el control de la expresión génica

mediante la regulación de la transcripción y el empalme de ARN. Las laminopatías son enfermedades humanas asociadas con mutaciones en el LMNA. Esta categoría incluye: síndromes de lipodistrofia, trastornos neuromusculares y anomalías cardíacas. En particular, las mutaciones de LMNA están asociadas con un fenotipo cardíaco caracterizado por CMD con inicio temprano (entre 30 y 40 años), de trastornos de la conducción, fibrilación auricular, arritmias ventriculares mayores, incluso sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (LV).⁸

La filamina C (FLNC) es una proteína del citoesqueleto (filamento intermedio) que se ha implicado en una serie de miopatías miofibrilares esqueléticas que afectan el músculo miocárdico, pero también en formas aisladas de CMD. Es una de las proteínas más grandes del disco Z que reticula los filamentos de actina, en una red tridimensional de actina y los ancla en las proteínas y los canales iónicos de las membranas, actuando como el principal contribuyente a la estabilidad sarcomérica y del disco Z. Además, FLNC también parece estar involucrado en la conexión entre la actina y los discos intercalados. Las mutaciones truncatorias del gen FLNC se han asociado con una alteración en la adhesión celular, también confirmada en la mucosa oral de los pacientes y con un aumento en la deposición de tejido fibrótico entre los cardiomiositos, detectable como fibrosis subepicárdica-transmural en la pared inferolateral del VI. Las mutaciones truncadoras de FLNC se asocian con una alta predisposición a arritmias ventriculares malignas.⁸

El desmoplaquin es un componente intracelular de los desmosomas, que interactúa por un lado con la desmina y la filamina. Las mutaciones en el gen desmosomal, junto con las variantes de LMNA y FLNC, han sido la causa principal de la llamada miocardiopatía arritmogénica, una entidad de enfermedad emergente, con aspectos genotípicos y fenotípicos superpuestos entre CMD, caracterizados principalmente por patrones arrítmicos potencialmente mortales.⁸

TTN es una proteína muscular sarcómera gigante, ubicada entre el disco Z y la banda M en los cardiomiositos, que establece la elasticidad pasiva del tejido y la señalización mecanosensible. El papel determinante de las mutaciones truncadas en TTN en la patogénesis de CMD ha sido ampliamente reconocido. Estudios recientes han demostrado una mayor propensión a las arritmias ventriculares que amenazan la vida de pacientes con TTN truncados en presencia de factores ambientales adicionales.⁸

Otro filamento intermedio importante del citoesqueleto de cardiomiocitos es la desmina (DES). Al igual que la filamina, en el citoplasma, la desmina interactúa con los desmosomas y las bandas Z, pero también con las mitocondrias y los núcleos, desempeñando un papel relevante en la integridad de la estructura celular. Las mutaciones DES causan un espectro heterogéneo de enfermedades musculares que involucran músculos esqueléticos, tejido miocárdico o ambos.

El fosfolambán es una proteína transmembrana implicada en la homeostasis citoplasmática del calcio al inhibir el transportador de calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico. Se han descrito múltiples mutaciones dominantes de PLN con fenotipos de CMD variable. Se ha registrado un alto porcentaje de personas con mutaciones PLB en algunas poblaciones (15% de los casos de CMD en los Países Bajos).⁸

La subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo 5 (SCN5A) es el principal canal de sodio en la membrana de los cardiomiocitos. Las mutaciones dominantes de SCN5A se han descrito en QT largo y síndrome de Brugada, dos enfermedades arrítmicas. Las formas familiares de CMD caracterizadas por un mayor riesgo de arritmias auriculares y ventriculares y bloqueos auriculoventriculares también se han asociado con la mutación en SCN5A. Los mecanismos subyacentes de la patogenicidad de las mutaciones SCN5A en pacientes con IDC parecen ser una disfunción primaria en la excitabilidad eléctrica en los cardiomiocitos que induce disfunción ventricular secundaria y dilatación.⁸

La proteína de unión a ARN 20 (RBM20) se considera un gen con características similares al LMNA, altamente penetrante y proarritmogénico. Las mutaciones dominantes en el gen RBM20 se han descrito en aproximadamente 1% a 5% de la CMD familiar. RBM20 es una proteína de unión a ARN nuclear, expresada principalmente en el músculo miocárdico de las aurículas y los ventrículos, con la importante función de regular el empalme de genes involucrados en el desarrollo cardíaco, como TTN, MYH7 y TNNT2.

Los datos más recientes en la literatura sugieren un posible peor resultado con una rápida progresión de la insuficiencia cardíaca y un alto riesgo de arritmias (en particular, FA) en pacientes con mutaciones RBM20.

El objetivo principal de las pruebas genéticas es, de hecho, la identificación de pacientes en riesgo que comparten la misma predisposición genética. Como el patrón autosómico dominante es el patrón de herencia más frecuente, se espera una probabilidad del 50% de transmitir mutaciones genéticas. Los portadores asintomáticos de la mutación indexada merecen vigilancia clínica frecuente, mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma, ecocardiograma y, cuando sea apropiado, Holter-ECG y prueba de esfuerzo. La reevaluación debe llevarse a cabo todos los años entre los 10 y 20 años y luego cada 1 a 3 años hasta la quinta o sexta década de la vida, para detectar también la enfermedad de inicio tardío.⁸

Hasta el 25% de los casos de CMD se basan en mutaciones en el gen TTN, con una mayor prevalencia en pacientes mayores de 40 años. Este gen se encuentra en el cromosoma 2 (2.q31) y codifica la proteína titina, que tiene un peso molecular de cuatro megadaltons y, por lo tanto, representa la proteína más grande en humanos. El terminal N de la titina está anclado en el disco Z del sarcómero y representa el principal elemento estructural de los sarcómeros en el músculo liso y estriado. La titina es responsable de las propiedades elásticas de la proteína, ya que se estira pasivamente durante la diástole y luego vuelve a su estado inicial. Es una proteína objetivo de múltiples cascadas de señalización intracelular que puede ejercer funciones reguladoras en la actividad muscular. Además, desempeña un papel en la división celular, donde regula el diámetro axial de los cromosomas durante la mitosis. Sin embargo, la mayoría de las mutaciones del gen TTN se encuentran en la región de la banda A. Este dominio es crucial para la función de la titina como marco biomolecular y media múltiples interacciones proteicas de la titina.⁶

El 5% de los casos de CMD se basan en mutaciones en el gen LMNA en el brazo corto del cromosoma 1. Las cuchillas son filamentos intermedios con un peso molecular de 67 (cuchilla B / C) a 70 kilodalton (cuchilla A) que se asemejan a hetero y tetradímeros, que estabilizan la capa nuclear interna. Además, actúan como puntos de anclaje para la cromatina nuclear. Las mutaciones en el LMNA no solo ocurren en pacientes con IDC, sino que también se han descrito en pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth y lipodistrofia parcial familiar.⁶

En un análisis reciente de microARN en la miocardiopatía alcohólica humana, se identificaron nueve miARN expresados diferencialmente en pacientes con miocardiopatía alcohólica, que implican múltiples funciones y vías de señalización. Se sabe que algunos de estos microARN, como miR-138, gobiernan la señalización de autofagia, aunque se necesita una validación adicional para confirmar un papel permisivo para miR-138 y otras autofagias reguladas por ARN en la etiología de la miocardiopatía alcohólica. Estos hallazgos indicaron un posible vínculo entre los microARN y la regulación de la autofagia en la miocardiopatía alcohólica.⁵

En los cardiomiocitos, la expresión reducida de miR-133 conduce a una regulación positiva del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), moléculas que promueven un aumento del colágeno y la fibrosis en el músculo. La fibrosis y la inflamación aumentan la remodelación patológica y pueden disminuir el calibre de los vasos y el flujo de oxígeno, empeorando el daño muscular. Además, dado que el tejido cardíaco es rico en mitocondrias, a menudo genera ROS como producto de la fosforilación oxidativa. El consiguiente estrés oxidativo de este mecanismo puede contribuir a la fibrosis en los cardiomiocitos porque los fibroblastos regulan la cantidad de matriz extracelular y activan las vías de señalización para transformar el factor de crecimiento beta (TGF- β 1 y el factor de crecimiento del tejido conectivo). La regulación negativa de miR-133b, junto con ROS, podría conducir a fibrosis en el miocardio y, por lo tanto, explicar la lesión observada en el CMA. Este mecanismo provoca cambios en las propiedades eléctricas y aumenta la rigidez ventricular, agravando la insuficiencia cardíaca y la hipertrofia que pueden influir en los parámetros ecocardiográficos, lo que explicaría la falta de correlación entre la expresión de miR-133b y los parámetros ecocardiográficos observados en los análisis realizados en este estudio.⁹

La familia miR-133 y ROS se asociaron con una proteína antiapoptótica, el linfoma de células B-2 (Bcl-2). Un aumento en los niveles de Bcl-2 se asoció con una disminución en miR-133 en regiones con fibrosis de corazones dilatados. MiR-133 también está relacionado con la regulación de Bcl-2, ya que se ha demostrado que causa la regulación positiva de esta molécula en las células del músculo liso de la arteria pulmonar y protege las estructuras de la degradación. Además, la expresión de miR-138 en estas células inhibe la serina treonina quinasa,

un amplificador de la apoptosis. Por lo tanto, al activar Bcl-2 e inhibir la serina treonina quinasa, miR-138 protege las células pulmonares de la apoptosis.⁹

El polimorfismo del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se ha implicado en la miocardiopatía alcohólica.⁴

Varios estudios han revelado una miríada de cambios histológicos complejos en CMA, que incluyen diferentes grados de atrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial y perivascular, hiperplasia de pequeñas mitocondrias, agrandamiento y plegamiento de discos Z, inclusiones intracristalinas de mitocondrias, dehiscencia de discos intercalados y grandes vacuolas en cardiomiocitos.¹

Emmanuel Ubin analizó biopsias musculares de individuos que no habían consumido alcohol anteriormente y que fueron sometidos a una dieta equilibrada con una ingesta elevada de alcohol durante un mes. Aunque no se encontraron cambios significativos con la microscopía convencional, cuando se usó la microscopía electrónica, descubrió la inflamación intracelular, la acumulación de glucógeno y lípidos y los cambios en la estructura del retículo sarcoplásmico y las mitocondrias. Estos cambios, aunque sutiles, fueron similares a los encontrados por Ferrans y Hibbs en ocho personas fallecidas diagnosticadas con CMA. El examen histológico reveló varios grados de fibrosis, áreas irregulares de fibroelastosis endocárdica, coágulos sanguíneos intramurales y colecciones focales de células inflamadas tanto en el epicardio como en el endocardio.

Además, hubo variaciones significativas en el tamaño de las miofibrillas y mostraron una disminución relativa en el número de estrías, además de hinchazón, vacuolización e hialinización. Los núcleos celulares eran más grandes de lo normal, morfológicamente difíciles de definir y ocasionalmente tenían hiperpigmentación. Los autores destacaron la presencia de una extensa acumulación intracelular de lípidos neutros, principalmente en forma de pequeñas gotas citoplasmáticas.²

En un estudio posterior usando microscopía electrónica, los autores encontraron características histológicas que podrían superponerse a las encontradas en corazones que sufrieron hipoxia, anoxia o isquemia. Análogamente al retículo sarcoplásmico, las mitocondrias estaban hinchadas o edema, con cambios en la cresta e inclusiones dentro de las mitocondrias

que sugieren procesos degenerativos. Además, las miofibrillas mostraron una estructura progresivamente distorsionada, dando como resultado una masa homogénea. También parece que los cambios que aparecen en pacientes con CMA difieren solo de la CMD idiopática en términos cuantitativos, siendo los cambios histológicos más marcados en la CMD idiopática que en la CMA.²

DISCUSIÓN

En 1996, Prazak comparó la evolución de una cohorte de 42 individuos con IDCD idiopático y la de otro grupo de 23 pacientes diagnosticados con CMA que fueron vistos entre 1981 y 1992. Las poblaciones eran homogéneas y no presentaban diferencias clínicas o hemodinámicas en el inicio del estudio. Después de 10 años de seguimiento, los autores concluyeron que los pacientes con CMA tenían un mejor pronóstico que los pacientes con CMD idiopática. Las tasas de supervivencia después de 1,5 y 10 años fueron del 100%, 81% y 81%, respectivamente, en el grupo de CMA, y 89%, 48% y 30% entre aquellos con CMD idiopática.²

Fauchier et al estudiaron 50 pacientes con CMA y 84 pacientes con CMD entre 1986 y 1997. En este estudio, el único predictor independiente de muerte cardíaca fue la abstinencia de alcohol. En el segundo estudio, Gavazzi dirigió un estudio multicéntrico de 1986 a 1995, se reclutaron 79 pacientes con un CMA y 259 pacientes con CMD. La duración promedio del seguimiento fue de 59 ± 35 meses. La supervivencia sin trasplante después de 7 años fue peor entre los pacientes con CMA que entre aquellos con CMD (41% frente a 53%). Entre los pacientes que continuaron bebiendo en exceso, la supervivencia sin trasplante fue significativamente peor que en los no bebedores (27% frente a 45%). No se han descrito otros predictores.²

Después de 3 años de seguimiento ambulatorio, Demakis et al demostraron estabilización o mejoría en el estado cardíaco y una mejor supervivencia en el 61% de los alcohólicos que mantuvieron la abstinencia frente al 10% de los que continuaron bebiendo; ningún grupo de control estuvo presente en su estudio. En grupos más pequeños de alcohólicos con insuficiencia cardíaca congestiva, la fracción de eyección ventricular izquierda aumentó en un promedio del 19% después de 6 a 9 meses de abstinencia. Por otro lado, en los bebedores continuos, así como en los consumidores de alcohol en el pasado, no se observaron cambios significativos en el seguimiento.¹⁰

En otro estudio realizado entre enero de 1986 y diciembre de 1995, 449 pacientes (338 hombres y 113 mujeres), con IDC se inscribieron en un registro multicéntrico y tuvieron un seguimiento a largo plazo. El estudio comenzó después de completar la evaluación inicial y terminó con el último seguimiento disponible o la muerte o el trasplante del paciente. De los 338 hombres inscritos, 79 (23%) eran alcohólicos según la definición anterior. El 57% tomó etanol (<120 g/día), otro 32% consumió (>120 g/día, sin embargo, <200 g/día) y los pacientes restantes consumieron >200 g/día. En los 259 pacientes restantes, se consideró que la miocardiopatía dilatada era de origen idiopático. Por otro lado, entre las 113 mujeres que se inscribieron en el registro durante el mismo período, solo hubo una que abusó del alcohol. Además del aumento ligeramente mayor en la aurícula izquierda en los toxicómanos, la dimensión cardíaca en la radiografía de tórax y la ecocardiografía, así como la fracción de eyección ventricular izquierda, no fueron diferentes en los dos grupos. El perfil hemodinámico y la tolerancia al ejercicio también fueron similares y, en promedio, solo ligeramente comprometidos. En toda la serie y en los consumidores de alcohol, el consumo total de etanol durante la vida no estuvo relacionado con la masa o la fracción de eyección.¹⁰

Ware et al. proporcionar evidencia de que puede haber una predisposición genética a la CMA. Los autores examinaron mutaciones en 9 genes que se sabe que están asociados con esta entidad, en una cohorte bien caracterizada de casos de CMA (n = 141), CMD (n = 716), y controles sanos (n = 445). Varios de los genes examinados fueron aquellos que codifican proteínas sarcoméricas, como las variantes truncadas en el gen de la titina. Se estima que las mutaciones en los genes TTNtv pueden representar del 20% al 25% de los casos de IDCD familiar.¹¹

La presencia del gen TTNtv puede representar una predisposición genética y una mayor vulnerabilidad a CMA. En este estudio, las personas con CMA tenían antecedentes de consumo de alcohol autoinformado >80 g/día durante un período de 5 años.¹¹

Ballester y cols. analizó específicamente los efectos de la abstinencia de alcohol en el miocardio utilizando anticuerpos anti-miosina marcados con indio 111. Este radiofármaco ha sido reconocido como un indicador de daño irreversible al miocardio. De los 56 pacientes incluidos en el estudio, 28 eran exbebedores y 28 continuaron consumiendo alcohol durante el

estudio. Los niveles de absorción de indio-111 fueron altos, en el 75% de los pacientes que continuaron bebiendo y solo en el 32% de los que se habían retirado del consumo de alcohol.²

Utilizando un modelo murino que se asemeja al alcoholismo humano, Latif et al., demostraron que el alcohol altera las reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por el linfocito T auxiliar tipo 1 (Th1). Además, el consumo de alcohol en ratas suprime la actividad citolítica del asesino natural. Usando modelos de ratones, en los que los ratones estuvieron expuestos a etanol durante períodos relativamente cortos (1 a 2 semanas), se observó una reducción significativa en el número de células asesinas naturales esplénicas. Esta reducción se correlacionó directamente con la reducción de la actividad de las células asesinas naturales in vitro. Las altas dosis de consumo de alcohol pueden suprimir directamente una amplia gama de respuestas inmunes, causando una mayor susceptibilidad a ciertas enfermedades, como el cáncer.³

Guo y col. mostró que la ingesta de etanol disminuye la expresión de miR-30 en los cardiomiocitos de ratón, lo que resulta en una disfunción miocárdica contráctil a través de la autofagia.⁹

Jing y col. fueron el primer grupo en investigar miRNAs en pacientes con CMA e identificaron 21 miRNAs de muestras de plasma, con ocho de ellos sobrerregulados (miR-506, miR-512-3p, miR-138, miR-485-5p, miR-4262, miR-548c-3p, miR-548a-5p y miR-K12-1) y miR-138 están indicados como un nuevo biomarcador para CMA.⁹

Además, Wang et al., al estudiar a pacientes con CMA, descubrieron que la regulación positiva de miR-378a-5p estaba relacionada con la patogénesis de esta enfermedad, ya que estimula la apoptosis de los cardiomiocitos. Además, se descubrió que la expresión de miR-133 estaba involucrada en la patogénesis de las cardiomiopatías dilatadas, correlacionadas con anomalías del ventrículo derecho y la desregulación del gen Bcl2.

Guzzo-Merello y col. sugieren que la CMA puede estar relacionada, entre otros factores, con cambios en la síntesis de proteínas y la expresión de genes mediados por microRN, grupos de ARN no codificantes que median en la reorganización postranscripcional, controlando el ARN mensajero diana. Se ha demostrado que los miARN extracelulares son biomarcadores potenciales para el diagnóstico no invasivo y

tienen características esenciales, como buena sensibilidad y especificidad para la enfermedad. Se miden por métodos no invasivos, la larga vida media de las muestras y los cambios durante su progresión. Además, los niveles transcripcionales de genes involucrados en el proceso patológico, como la apoptosis, el proceso oxidativo y la fibrosis, pueden verse influenciados por

CONCLUSIÓN

Al analizar los riesgos asociados con el consumo de alcohol, los médicos deben considerar los factores de riesgo de un individuo y reforzar la importancia de la actividad física, el mantenimiento del peso corporal normal, la evitación de los productos de tabaco y el consumo de una dieta rica en frutas, verduras y granos enteros y grasas insaturadas.

El uso excesivo y constante de alcohol puede afectar directamente el sistema cardiovascular, lo que resulta en la dilatación de las cámaras cardíacas y la consiguiente progresión de la insuficiencia muscular. Además del tratamiento clínico, se debe indicar al paciente que se abstenga de tomar alcohol para una posible mejoría espontánea en la fracción de eyección.

El tratamiento de la miocardiopatía alcohólica en casos graves y avanzados es el trasplante de corazón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li X, Nie Y, Lian H, Hu S. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med (United States)*. 2018;97(39):e12259.
2. Guzzo-Merello G. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol* [Internet]. 2014;6(8):771-81.. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780125643702500532>
3. Obad A, Peeran A, Little JI, Haddad GE, Tarzami ST. Alcohol-mediated organ damages: Heart and brain. *Front Pharmacol*. 2018;9(FEB):1-15.
4. George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: A review. *J Card Fail*. 2011;17(10):844-9. [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.008>
5. Wang S, Ren J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2018;1864(6):2003-9. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.03.016>
6. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated

Cardiomyopathy - From Epidemiologic to Genetic Phenotypes A Translational Review of Current Literature. *J Intern Med.* 2019;1-11.

7. Amor-Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López E, Domínguez E, Restrepo-Córdoba A, Cobo-Marcos M, et al. Prognostic Impact and Predictors of Ejection Fraction Recovery in Patients With Alcoholic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(8):612-9.

8. Paldino A, De Angelis G, Merlo M, Gigli M, Dal Ferro M, Severini GM, et al. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Clinical Implications. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Oct 13;20(10):83. [Internet] Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-018-1030-7>

9. de Araújo Melo L, da Silveira MMBM, de Vasconcellos Piscoya IC,

Brasileiro VAE, Farias ICC, do Ó KP, et al. Expression of microRNAs (133b and 138) and Correlation with Echocardiographic Parameters in Patients with Alcoholic Cardiomyopathy. *MicroRNA.* 2019;08:1-9. [Internet]. Available from: <http://www.eurekaselect.com/173561/article>

10. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1114-8.

11. Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: Is it Time for Genetic Testing? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2303-5.

Fecha de recepción: 13 de noviembre de 2020.

Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2020.