

# Miocardiopatia alcohòlica: correlacions clínico-morfològiques

Joaquim Fernàndez i Solà

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

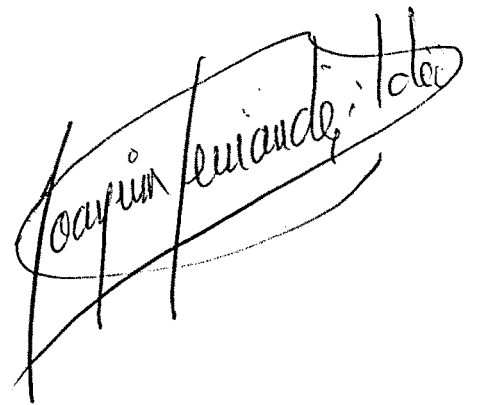
**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**MIOCARDIOPATIA ALCOHOLICA:**

**CORRELACIONS CLINICO-MORFOLOGIQUES**

- Tesi presentada per  
Joaquim FERNANDEZ i SOLA  
per optar al Grau de  
Doctor en Medicina

A handwritten signature in black ink, reading "Joaquim Fernandez i Sola", enclosed within a hand-drawn rectangular box. The signature is written in a cursive style.

**FACULTAT DE MEDICINA**  
**UNIVERSITAT DE BARCELONA**



**L'objectiu últim de la Medicina**

**és el d'intentar comprendre**

**la verdadera essència de l'Home.**

W. Penfield (modificat).

a l'Albina i a l'Agnès

**als meus pares**

## AGRAIMENTS

- Al **Prof Dr A Urbano-Márquez**, cap del Grup de Recerca Muscular, per la seva labor en la direcció d'aquesta tesi i per la seva contínua tasca docent durant el meu període de residència.

- Al **Dr J M Grau i Junyent**, mestre i amic meu, pel constant i desinteressat ajut que m'ha proporcionat. Amb la seva capacitat de treball ha contribuït d'una manera decisiva al plantejament, execució i correcció d'aquesta tesi.

- Al **Prof Dr C Rozman**. Els seus coneixements i el seu esperit crític han estat sempre una guia per nosaltres.

- Al **Dr R Estruch i Riba**, per la seva col.laboració en la recollida dels malalts, en la seva evaluació i control, i per l'ajut prestat en el tractament estadístic de les dades.

- Al **Dr J Casademont i Pou**, per la seva aportació d'idees per millorar alguns aspectes tècnics d'aquest treball.

- Al Prof Dr F Navarro i López, per la seva col.laboració en la realització de les biòpsies endomiocèrdiques.

- Al Dr Lluís Mont i Girbau, pel seu ajut en la programació i realització de les proves complementàries cardiològiques.

- Al Dr C Paré, per la realització dels ecocardiogrames, i als altres membres del Servei de Cardiologia, per la seva col.laboració.

- A tots els membres del Laboratori d'isòtops radioactius i, en concret, a les Dnes A Garcia, A Catafau i al Dr F Lomeña, pel seu constant ajut en la realització de les ventriculografies isotòpiques.

- A tots els adjunts, residents, infermeres i personal administratiu del Servei de Medicina Interna General, per la seva comprensió i col.laboració en el maneig, no sempre fàcil, d'aquests malalts. A les Stes Carme i M<sup>re</sup> José, tècniques de Laboratori, pel seu ajut tècnic en el processament de les biòpsies endomiocèrdiques.



**I N D E X:**

| INDEX :  | <u>Pag</u> |
|--|------------|
| <b>0.- Introducció.....</b>                                | <b>39</b>  |
| 0.1. Motivació general                                     |            |
| 0.2. Motivació personal                                    |            |
| <b>1.- Record històric.....</b>                            | <b>45</b>  |
| <b>2.- Miopatia alcohòlica.....</b>                        | <b>53</b>  |
| 2.1. Concepte  |            |
| 2.2. Relació entre miopatia y cardiomiopatia<br>alcohòlica |            |
| <b>3.- Cardiomiopaties .....</b>                           | <b>58</b>  |
| 3.1.- Concepte general de cardiomiopatia                   |            |
| 3.2.- Classificació i diagnòstic diferencial               |            |
| 3.2.1. Cardiomiopaties restrictives                        |            |
| 3.2.2. Cardiomiopaties hipertròfiques                      |            |
| 3.2.3. Cardiomiopaties dilatades                           |            |
| <b>4.- Cardiomiopatia alcohòlica.....</b>                  | <b>61</b>  |
| 4.1.- Concepte de cardiomiopatia alcohòlica                |            |
| 4.1.1. Diagnòstic diferencial                              |            |
| 4.2- Epidemiologia.....                                    | <b>68</b>  |
| 4.2.1. Factors socio-econòmics                             |            |
| 4.2.2. Distribució geogràfica                              |            |
| 4.2.3. Edat  |            |
| 4.2.4. Sexe  |            |

- 4.2.5. Incidència/Prevalència
- 4.2.6. Mortalitat
- 4.3.- Patogènia..... 73
  - 4.3.1. Factors de modulació patogènica
    - 4.3.1.1. Sexe
    - 4.3.1.2. Factors genètics
    - 4.3.1.3. Infeccions
    - 4.3.1.4. Factors immunològics
    - 4.3.1.5. Nutrició. Oligoelements.
    - 4.3.1.6. Factors de risc vascular
      - 4.3.1.6.1. Alcohol, factor de risc vascular?
      - 4.3.1.6.2. Hipertensió arterial
      - 4.3.1.6.3. Metabolisme lipídic
      - 4.3.1.6.4. Acetaldehida
  - 4.3.2. Estudis experimentals en patogènia de la miocardiopatia alcohòlica.
    - 4.3.2.1. Afectació mitocondrial
    - 4.3.2.2. Afectació reticle sarcoplàsmic
    - 4.3.2.3. Estudis enzimàtics
    - 4.3.2.4. Determinacions hemodinàmiques
  - 4.3.3. Neofibrogènesi miocàrdica
  - 4.3.4. Resum de la situació patogènica actual.

|   |            |
|---|------------|
| 4.4.- Clínica.....                                  | <b>101</b> |
| 4.4.1. Clínica aguda.                               |            |
| 4.4.1.1. Arrítmies                                  |            |
| 4.4.1.2. Alteracions de la contractibilitat         |            |
| 4.4.2. Clínica crònica                              |            |
| 4.4.2.1. Situació preclínica                        |            |
| 4.4.2.1.1. Patró d'afectació ventricular sistòlica  |            |
| 4.4.2.1.2. Patró d'hipertròfia ventricular esquerra |            |
| 4.4.2.2. Situació de miocardiopatia clínica crònica |            |
| 4.4.2.2.1. Palpitacions                             |            |
| 4.4.2.2.2. Embolisme                                |            |
| 4.4.2.2.3. Hipertensió arterial                     |            |
| 4.4.2.2.4. Insuficiència cardíaca                   |            |
| 4.4.2.2.5. Mort sobtada                             |            |
| 4.5.- Exploració Física.....                        | <b>115</b> |
| 4.6.- Exploracions complementàries.....             | <b>118</b> |
| 4.6.1. Radiografia de tòrax                         |            |
| 4.6.2. Electrocardiografia i electrofisiologia      |            |
| 4.6.2.1. Efectes aguts                              |            |
| 4.6.2.2. Efectes crònics                            |            |

|   |            |
|---|------------|
| 4.6.2.3. Fase d'abstinència               |            |
| 4.6.3. Ecocardiografia.....               | <b>125</b> |
| 4.6.3.1. Situació preclínica              |            |
| 4.6.3.2. Situació clínica                 |            |
| 4.6.4. Ventriculografia isotòpica         |            |
| 4.6.5. Estudis hemodinàmics               |            |
| 4.6.6. Biòpsia endomiocàrdica             |            |
| 4.6.7. D'altres tècniques complementàries |            |
| 4.7.- Anatomia Patològica.....            | <b>135</b> |
| 4.7.1. Descripció macroscòpica            |            |
| 4.7.2. Histologia.....                    | <b>136</b> |
| 4.7.2.1. Microscòpia òptica               |            |
| 4.7.2.1.1. Fibrosi                        |            |
| 4.7.2.1.2. Hipertròfia miofibrillar       |            |
| 4.7.2.1.3. Hipertròfia nuclear            |            |
| 4.7.2.1.4. Desestructuració miofibrillar  |            |
| 4.7.2.1.5. Infiltrat intersticial         |            |
| 4.7.2.1.6. Citolisi                       |            |
| 4.7.2.1.7. Altres dades                   |            |
| 4.7.2.2. Microscòpia electrònica.....     | <b>143</b> |
| 4.7.2.2.1. Alteracions mitocondrials      |            |
| 4.7.2.2.2. Miofibril·lòlisis              |            |

|   |            |
|---|------------|
| 4.7.2.2.3. Alteracions del<br>reticul sarcoplàsmic              |            |
| 4.7.2.2.4. Hipertròfia celular                                  |            |
| 4.7.2.2.5. Alteracions de<br>l'aparell de Golgi                 |            |
| 4.7.2.2.6. Fibrosi<br>intersticial                              |            |
| 4.7.2.2.7. Canvis nuclears                                      |            |
| 4.7.2.2.8. Edema intersticial                                   |            |
| 4.7.2.2.9. Canvis lisossomals                                   |            |
| 4.7.2.2.10 Dipòsits<br>citoplàsmics                             |            |
| 4.7.2.2.11 Dilatació dels<br>túbuls T                           |            |
| 4.7.2.2.12 Alteracions<br>vasculars                             |            |
| 4.7.2.3. Morfometria.....                                       | 149        |
| 4.8.- Història natural de la cardiomiopatia.....<br>alcohòlica. | 152        |
| 4.9.- Pronòstic.....  | 155        |
| 4.10.- Tractament.....  | 160        |
| <br>  |            |
| <b>5.- Plantejament del treball.....</b>                        | <b>165</b> |
| 5.1. Hipòtesi de treball.                                       |            |
| 5.2. Objectius  |            |
| <br>  |            |
| <b>6.- Material i mètodes.....</b>                              | <b>171</b> |
| 6.1. Malalts  |            |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 6.1.1.     | Criteris de selecció  |            |
| 6.1.2.     | Criteris d'inclusió   |            |
| 6.2.       | Càlcul de la mostra   |            |
| 6.3.       | Durada de l'estudi  |            |
| 6.4.       | Protocol d'estudi clínic.....                                 | <b>176</b> |
| 6.5.       | Descripció de la metodologia per estudis<br>estructurals..... | <b>180</b> |
| 6.5.1.     | Estudi estructural de múscul<br>perifèric                     |            |
| 6.5.2.     | Estudi estructural de miocardi                                |            |
| 6.5.3.     | Estudi morfològic òptic                                       |            |
| 6.5.3.1.   | Paràmetres de valoració<br>qualitativa.....                   | <b>184</b> |
| 6.5.3.1.1. | Fibrosis  |            |
| 6.5.3.1.2. | Hipertròfia<br>miofibrillar                                   |            |
| 6.5.3.1.3. | Hipertròfia nuclear   |            |
| 6.5.3.1.4. | Vaquolització   |            |
| 6.5.3.1.5. | Desorganització<br>miofibrillar                               |            |
| 6.5.3.2.   | Paràmetres de valoració<br>semiquantitativa.....              | <b>186</b> |
| 6.5.3.2.1. | Fracció volumètrica<br>miofibrillar                           |            |
| 6.5.3.2.2. | Fracció volumètrica<br>intersticial                           |            |
| 6.5.3.2.3. | Fracció volumètrica<br>de fibrosis                            |            |
| 6.5.3.3.   | Paràmetres de valoració<br>quantitativa.....                  | <b>188</b> |
| 6.5.3.3.1. | Diàmetre transversal<br>mig miofibrillar                      |            |

6.5.3.3.2. Area cel.lular mitja

**7.- Metodologia per a la valoració dels resultats..... 190**

7.1. Estudi estadístic.

7.2. Limitacions del present estudi.

7.3. Sistemàtica per a la realització del treball

**8.- Resultats..... 195**

8.1.Dades epidemiològiques

8.1.1. Durada de l'estudi

8.1.2. Número de malalts

8.1.3. Característiques generals dels malalts

8.1.3.1. Edat

8.1.3.2. Sexe

8.1.3.3. Característiques socio-econòmiques

8.1.3.4. Hàbit tabàquic

8.2. Valoració de la ingesta alcohòlica..... 198

8.2.1. Ingesta diària d'alcohol

8.2.2. Tipus d'ingesta alcohòlica

8.2.3. Temps d'ingesta alcohòlica

8.2.4. Dosis acumulada d'alcohol

8.3. Característiques clíniques dels malalts..... 200

8.3.1. Clínica d'insuficiència cardíaca



8.3.1.1. Insuficiència cardíaca  
esquerre

8.3.1.2. Insuficiència cardíaca  
dreta

8.3.1.3. Categoria clínica

CORRELACIONS D'AQUESTES VARIABLES

- Epidemiològiques
- Valoració d'ingesta alcohòlica
- Exploració cardíaca

ESTUDI MULTIVARIANT

8.4. Valoració de la ingesta alcohòlica i  
correlacions amb les demés variables..... 215

8.5. Estudi nutricional..... 219

8.6. Determinacions analítiques (Bioquímica  
plasmàtica).....

8.7. Coexistència d'hepatopatia crònica..... 235

8.8. Alteracions morfològiques miocàrdiques..... 236

8.8.1. Alteracions quantitatives

8.8.2. Alteracions semiquantitatives

8.8.3. Alteracions de valoració  
subjectiva

CORRELACIONS D'AQUESTES VARIABLES

ESTUDI MULTIVARIANT

|  |     |
|--|-----|
| 8.9. Estudi morfològic de múscul esquelètic.....       | 252 |
| 8.9.1. Característiques de le fibres tipus 1           |     |
| 8.9.2. Característiques de les fibres tipus 2          |     |
| 8.9.3. Paràmetres de valoració subjectiva              |     |
| CORRELACIONS D'AQUESTES VARIABLES                      |     |
| 8.10. Estudi multivariant global de la classe clínica. |     |
| <br>   |     |
| 9.- Discussió.....                                     | 266 |
| <br>   |     |
| 10.- Resum i conclusions.....                          | 294 |
| <br>   |     |
| 11.- Bibliografia.....                                 | 306 |
| <br>   |     |
| 12.- Annexos.....                                      | 377 |

**INDEX DE TAULES:**

**Taula 1.-** Vies d'oxidació hepàtica de l'etanol i la seva relació en les alteracions lipídiques.

**Taula 2.-** Signes i símptomes més freqüents en la miocardiopatia clínica crònica

**Taula 3.-** Principals alteracions objectivables en microscòpia electrònica en la cardiomiopatia alcohòlica.

**Taula 4.-** Criteris proposats d'insuficiència cardíaca:

**Taula 5.-** Correlacions entre les variables clíniques i la categoria clínica dels malalts.

**Taula 6.-** Criteris de Romhilt-Stess d'hipertrofia cardíaca esquerra.

**Taula 7.-** Correlacions entre categoria clínica de les variables d'exploració cardiològica complementària.

**Taula 8.-** Correlacions entre la ingesta enòlica i paràmetres clínics musculars.

**Taula 9.-** Correlacions entre la ingesta enòlica i els paràmetres d'exploració cardíaca.

**Taula 10.-** Valors normals de pes ideal segons la O.M.S.

**Taula 11.-** Nomograma per calcular la superfície corporal dels adults

**Taula 12.-** Valors normals dels paràmetres  
nutricionals.

**Taula 13.-** Valors normals de massa magra corporal

**Taula 14.-** Relació entre els paràmetres  
nutricionals i la categoria clínica dels malalts.

**Taula 15.-** Correlació entre les variables  
la Histologia miocàrdica clíniques i

**Taula 16.-** Correlació entre els paràmetres  
d'exploració cardíaca complementària i la Histologia  
miocàrdica

**Taula 17.-** Correlació entre els paràmetres  
d'exploració complementària i la Histologia  
miocàrdica.

**Taula 18.-** Correlació entre les dades d'exploració  
complementària i els paràmetres de  
valoració muscular.

**Taula 19.-** Correlació entre els paràmetres  
d'histologia miocàrdica i els de valoració muscular  
perifèrica.

**ANNEXOS:**

Annex 1: Document de conformitat del malalt.

Annex 2: Nomograma de Gurney pel càlcul de l'àrea muscular del braç (AMB).

Annex 3: Tinció Verd de Malaquita (Malachite-Green).

**ABREVIACIONS UTILITZADES AL TEXTE (per ordre alfabètic):**

AGB: àrea grassa del braç

AMB: àrea muscular del braç

ATP: adenosin trifostat

B A-V: bloqueig aurículo-ventricular

BBE: bloqueig de branca esquerre

BIBD: bloqueig incomplet de branca dreta del feix de His

Ca: calci

Cit: citocrom

CMV: citomegalovirus

Co A: coenzim A

CMHD: cardiomiopatia hipertròfica obstructiva

Cols: col·laboradors

CPK: creatinofostatquinasa

DNA: àcid desoxiribonucleic

dp/dt : relació diàmetre presistòlic, diàmetre  
telediastòlic

DTA: dosi total d'alcohol

DTA/Kg: dosi total d'alcohol per Kilograma de pes  
corporal

ECO: ecocardiograma

FA: fosfatasa alcalina

FE: fracció d'ejecció

FVF: fracció volumètrica de fibrosi

FVI: fracció volumètrica intersticial

FVM: fracció volumètrica miofibril·lar  
g: grams  
GPMc: guanidil monofosfat cíclic  
H<sub>2</sub>O: aigua  
H-E: hematoxilina.eosina  
HBA: hemibloqueig anterior del feix de His  
HBP: hemibloqueig posterior del feix de His  
HDL: lipoproteïnes d'alta densitat  
HLA: antigens d'histocompatibilitat leucocitària  
HTA: hipertensió arterial  
H-V: interval His-ventricle  
K: potasi  
Kg: kilogram  
LDL: lipoproteïnes de baixa densitat  
LVET/LVETI: temps d'ejecció ventricular esquerra  
m<sup>2</sup>: metre quadrat  
Mb: mioglobina plasmàtica  
ME: microscòpia electrònica  
MO: microscòpia òptica  
MEOS: sistema microsomal oxidatiu  
MMC: massa magra corporal  
Na: sodi  
NAD: nicotin adenosin deaminasa nucleòtid  
NADH: nicotin adnosin deaminasa nucleòtid reduït  
NYHA: New York Heart Association  
O<sub>2</sub>: oxigen

P: fòsfor  
PB: perímetre braquial  
PEP: període pre-ejectiu  
PF: punts morfomètrics sobre fibrosi  
PI: Punts morfomètrics sobre interstici  
Pi: pes ideal  
PM: punts morfomètrics sobre miocardi  
PMB: perímetre muscular del braç  
QO<sub>2</sub>: respiració mitocondrial  
QS: sistole electromecànica  
R4: quart soroll cardíac  
Rx: radiografia  
RNA: àcid desoxiribonucleic  
SGOT: transaminasa glutàmico-oxalacètica  
SGPT: transaminasa glutàmico-pirúvica  
Tc: tecneci  
TIS: temps d'interval sistòlic  
TCR: tinció tricròmic  
v.n.: valors normals  
u: unitats



0.- **INTRODUCCIO:**

### 0.1.-NOTIVACIO GENERAL:

La patologia orgànica produïda per l'etanol cada dia és més coneguda en la seva vertadera extensió. Si bé alguns aspectes d'ella com l'hepatopatia, l'afectació del tub digestiu o del sistema nerviós central són coneguts des de fa temps, l'afectació muscular no ha estat referida fins fa pocs anys. Adhuc en l'actualitat, alguns autors plantegen dubtes sobre la seva existència, però creiem que es pot considerar com una entitat clínica ben diferenciada i acceptada. Menys caracteritzada encara és la patologia miocàrdica produïda per l'alcohol, enfosquida a vegades per la múltiple patologia sistèmica que pateixen aquests malalts i, en altres casos, per la seva expressió subclínica i l'absència d'un marcador diagnòstic específic. Progressivament, s'ha anat donant importància a la miocardiopatia alcohòlica com a causa d'insuficiència cardíaca greu, d'arrítmies difícilment controlables i d'episodis de mort sobtada en persones joves. Els estudis necròptics i la biòpsia endomiocàrdica han mostrat la seva relativa prevalència en aquests malalts. Els estudis epidemiològics han manifestat l'alta incidència de mort cardiovascular entre la població

alcohòlica. Actualment constitueix la segona causa de mort en aquests malalts. Queden encara molts interrogants per aclarir en aquesta malaltia, sobretot pel que fa referència a la seva patogènia, evolució i pronòstic. Per altra banda, la miocardiopatia alcohòlica està clínicament imbrincada en el grup de les cardiomiopaties dilatades, entitats de difícil diagnòstic diferencial, sense criteris ni marcadors específics. El clínic es veu en l'obligació de fer un diagnòstic diferencial ampliant de malalties cardiològiques (valvulopaties, cardiopatia isquèmica...), com sistèmiques (amiloidosis, hemocromatosis, hipertensió arterial, etc...), la qual cosa resulta especialment interessant per al metge internista general.

La possibilitat de detectar, diagnosticar i seguir un gran grup de malalts alcohòlics obria el camp per iniciar aquest estudi. La col.laboració del Servei de Cardiologia en la realització d'ecocardiografies, estudi hemodinàmic i biòpsia miocàrdica, ens va fer possible realitzar correlacions entre les dades histològiques i la resta de paràmetres agressius o no en el moment del diagnòstic. Creiem que aquest fet confereix el vertader interès del treball i és el que ens va portar a realitzar-

10. Finalment, l'interés per evaluarla concomitàn-  
cia de lesió muscular perifèrica i miocàrdica ens  
va fer estudiar també aquest aspecte particular.

## **0.2. MOTIVACIO PERSONAL:**

Després d'aconseguir el Grau de Llicenciatura en Medicina i Cirurgia a l'Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona, vaig optar per completar la formació de l'especialitat en Medicina Interna en aquesta mateixa entitat hospitalària. Durant el meu període de resident de Medicina Interna, primer a la Clínica Mèdica C, dirigida pel Prof Dr C.Rozman i, posteriorment, al Servei de Medicina Interna General dirigit pel Prof A. Urbano-Màrquez, he tingut ocasió d'integrar-me progressivament i treballar al Grup de recerca Muscular. Una de les seves línies de treball, la inicial fou l'estudi de la miopatia alcohòlica. L'excel·lent treball iniciat en aquest camp pel Dr J M Grau-Junyent, que va culminar en la realització de la seva tesi doctoral "Contribució a l'estudi de la miopatia alcohòlica", va obrir nombroses possibilitats de seguiment, profundiment clínic i recerca. Així mateix, el constant interès del Prof A. Urbano-Màrquez, va fer que el grup es plantejés l'estudi de l'afectació cardíaca produïda per l'etanol i de la seva possible relació amb la miopatia esquelètica. Va ser així que es va obrir inicialment aquest estudi sota la

direcció del Dr R.Estruch perquè posteriorment pogués jo mateix continuar-lo i portar-lo a terme en les seves primeres conclusions. La il.lusió en les possibilitats que mostrava aquest estudi i l'interés en intentar esbrinar, si més no, alguns aspectes parcials d'aquesta malaltia, han presidit totes les fases del treball.

Només la intensa col·laboració entre tots els membres del Grup de Recerca Muscular aportant suggeriments, nous coneixements i plantejaments d'estudi, i la mantinguda cooperació amb els membres del Servei de Cardiologia , que han aportat el seu suport tecnològic, han fet possible la consecució de l'estudi. Lluny de protagonismes personals, al presentar aquest treball em sento sols portaveu d'un grup de recerca homogeni i interdisciplinar , que intenta aportar el seu esforç al millor coneixement d'aquesta entitat tant encisadora per a nosaltres com es la cardiomiopatia alcohòlica.

1.- RECORD HISTORIC.

Tot i que la relació del consum d'alcohol amb la presència de patologia orgànica era coneguda ja des dels temps d' Hipòcrates, la relació entre la ingesta alcohòlica i patologia cardíaca no es remonta més enllà de 150 anys enrera (1-2) i neix paral·lelament amb el desenvolupament de la moderna Cardiologia. Al llarg dels segles XVII i XVIII es desenvolupen els conceptes i les classificacions de les malalties cardíques, delimitant solsament els nivells d'afectació a endocardi, miocardi o epicardi. Heberden al 1786 recomanava ja als seus malalts cardiològics reduir la ingesta d'alcohol (3). Laennec ,al 1819 correlaciona l'auscultació cardíaca amb les dades anatòmiques (4). L'any 1855, Wood refereix ja l'alcohol com un dels factors etiològics que influeixen en la insuficiència cardíaca (1,5-6). Va ser Walsh l'any 1873 qui va fer la primera descripció clínica de miocardiopatia alcohòlica, describint-la com a "cirrosis cardíaca" (7). L'any 1861, Friedrich utilitza el terme "hipertròfia idiopàtica del cor" en malalts que consumien gran quantitat d'alcohol (2). L'any 1884 Bollinger esmenta la patologia miocàrdica en bevedors de cevesa (8). El 1893, Steel, en una sèrie de malalts amb insuficiència cardíaca congestiva, va deduir que el consum d'alcohol



podia causar patologia muscular cardíaca (9). Strumpel, l'any 1888, en el seu llibre de Medicina de l'escola de Harvard, parlava d'hipertrofia idiopàtica del cor causada, entre d'altres factors, per l'alcohol (7). L'any 1889 s'objectiva paral·lelament el paper patogènic de la HTA i l'alcohol en la insuficiència cardíaca congestiva (1). El 1897, Osler torna a referir l'alcohol com a causa d'insuficiència cardíaca congestiva. El 1899 s'objectiven nombrosos casos d'insuficiència cardíaca congestiva atípica, la qual cosa va portar a la introducció per Friedler del terme " Miocarditis aguda d'etiologia desconeguda" (10). El 1901, Joserand i Gallaverdin (11), descriuen les primeres troballes necròpsiques de miocardiopatia idiopàtica. El 1907 Dixon recorda de nou l'efecte delteri de l'alcohol sobre el cor (12). El 1912 Osler objectiva canvis degeneratius cardíacs produïts per l'alcohol (12-bis). El 1922 Price refereix hipertrofia i dilatació cardíaca en malalts alcohòlics (14). El 1925, Lambry i Walsher remarquen la HTA i l'alcohol com a factors patogènics d'insuficiència cardíaca congestiva. Entre 1920 i 1930 gràcies al desenvolupament de l'electrocardiografia s'inicia el diagnòstic diferencial etiològic en Cardiologia, tot i que no va ser fins l'any 1959

que Evans i col.laboradors descriuen les troballes electrocardiogràfiques de la miocardiopatia alcohòlica (15). Wenckebach l'any 1928 (16), i d'altres autors posteriorment (17) descriu formes de Beri-beri occidental en alcohòlics desnutrits, remarcant la importància del dèficit nutritiu, i en especial el de tiamina (18-20). Aquest fet va marcar un canvi en l'orientació patogènica de la miocardiopatia alcohòlica. Va iniciar-se així la polèmica de les causes nutricionals o tòxiques directes de l'alcohol sobre el cor. (4,8,17,21-22). També es descriuen la miocardiopatia per Cobalt deguda a antiescumants afegits a la cervesa (23-24).

Les tècniques de cateterisme es desenvolupen a partir de l'any 1940 i permeten descartar així altres causes de miocardiopatia. El 1950 apareixen les primeres sèries clíniques de miocardiopatia alcohòlica (15,25-27), però no és fins el 1960 que es va reconèixer com entitat pròpia (28). Es publiquen els primers treballs en malalts ben nutrits demostren que l'alcohol per si mateix pot ser causa de miocardiopatia dilatada (29-36), independentment del dèficit de tiamina. Amb la realització de les primeres biòpsies miocàrdiques per toracotomia i mediastinoscòpia, s'inicià el primer intent de correlació clínico-histològica . El 1964

Brigden i Robinson mencionen tres tipus diferents d'afectació cardíaca per l'alcohol: 1.- Dèficit de tiamina (Beri-Beri), 2.- Arritmogèniques (fibril·lació auricular) i 3.- Cardiomiopatia enòlica indiferenciable d'altres. Paral·lelament es publiquen ja les primeres sèries clíniques de miocardiopatia enòlica (37), en les quals es diferencien els malalts en distints grups clínics segons la seva gravetat. Es constata que els que no deixen de beure evolucionen pitjor i tenen una mortalitat més elevada. Goodwin , Hudson i d'altres autors proposen les primeres classificacions de les Cardiomiopaties dilatades (38-44). Regan (1971) va aconseguir un consens general sobre l'acceptació del concepte de miocardiopatia enòlica com a entitat independent (45). També, per aquelles dades, la introducció dels criteris isotòpics per la definició de les cardiomiopaties (46), va contribuir a una correcta classificació. Es va valorar com a significatiu una disminució de la fracció d'ejecció inferior al 50%. L'any 1976 es publiquen les primeres evidències experimentals de lesió del teixit de conducció cardíac per l'alcohol. S'objectiva que l'alcohol comporta un augment significatiu de la mortalitat per arítmies cardíques en animals (47). L'any 1981 la comissió

WHO/ISFC task force senta uns criteris base de definició i classificació de les diverses miocardiopaties, que es mantenen vigents en l'actualitat (48-52). Altres autors són més restrictius que aquesta comissió en la definició de cardiomiopatia, acceptant-la sols com a idiopàtica quan no hi ha una causa coneguda i referint-la com a específica quan la causa es coneguda. En el nostre medi, als anys 60, es publiquen casos aïllats d'observació clínica (30) i els primers treballs propis de Bayés de Luna (53) i Otero-Chulian (54). L'any 1982, Bayés de Luna proposa els seus propis criteris de miocardiopatia alcohòlica, dividint els malats en subclínic i clínic, i confirma la possibilitat de milloria amb abstinència (54).

Progressivament , es va anar objectivant que els alcohòlics tenien una mortalitat per causa cardiovascular molt elevada i que, en algunes sèries, representava el 40 % del total de mortalitat dels malalts alcohòlics (47).

La possibilitat de confirmació histològica del diagnostic clínic, va ser portada a terme en el cas de les miocardiopaties des de 1953, quan es van començar a realitzar les primeres biòpsies cardíaques percutànies amb l'agulla de Vim Silverman i la de Menghini (46,57-58). Aquesta tècnica, però,

reportava una elevada mortalitat i no feia acceptable el risc que suposava (59). Aquest problema es va resoldre amb la introducció per Konno i Shakakibara del bióptom flexible (60) l'any 1962. Posteriorment, han aparegut d'altres bióptoms, com el de Caves-Schultz-Stanford el 1972 (61), el d'Olimpus (62) i una modificació seva, el bióptom de King's, l'any 1974 (63). Amb ells es poden obtenir una o varies mostres miocàrdiques d'uns 2,5 mm. Posteriorment, Mason modifica el bióptom de Caves per a poder realitzar biòpsies via iugular. Altres modificacions com les de Kawai i Kitaura van afectar només al disseny. Actualment els més utilitzats són el de Stanford a Amèrica i el de King's a Europa (63). La pràctica de biòpsia de ventricle dret es va generalitzant des que es va objectivar una bona correlació amb les biòpsies de ventricle esquerre (64). No hi ha dubte que si aquesta correlació entre biòpsies de ventricle esquerre i ventricle dret es confirma, els criteris de seguiment d'aquests i d'altres malalts seran molt més senzills donada la inoqüitat de la biòpsia de ventricle dret via transiugular.

En l'actualitat, la miocardiopatia alcohòlica és una entitat clínica ben establerta i específica dins del gran grup de les cardiomiopaties dilata-

des, malgrat que no s'hagin encara identificat les seves característiques diferencials (65-78). No és sorprenent donç, que mentre manquin estudis llargs i seriosos sobre miocardiopatia alcohòlica, la majoria d'autors estudiïn i publiquin els seus estudis considerant a la miocardiopatia alcohòlica com una miocardiopatia dilatada en consumidors d'alcohol i en absència d'altres causes conegudes de miocardiopatia.

## **2.- MIOPATIA ALCOHOLICA**

## 2.1.- Concepte de miopatia alcohòlica:

L'afectació muscular per l'alcohol va ser referida ja inicialment per autors escandinaus l'any 1957 (79-82). Es van descriure ja des del principi dos formes clíniques ben diferenciades: aguda i crònica, fins i tot amb patogènia diferent. En l'actualitat, s'admeten varies formes clíniques:

- **subclínica**

- **clínica**      -aguda      -rabdomiolítica  
   -pseudotrombo-  
   flebitica

-crònica

Hi ha una forma subclínica, que cursa amb aixecament de CPK i alteració histològica asintomàtica (83-85). La forma aguda es una entitat que cursa amb dolor, inflor i edema muscular de predomini proximal o generalitzat (86). Histològicament s'objectiva necrosi, hialinització i infiltració muscular. En alguns casos, l'afectació localitzada i la intensa tumefacció muscular pot semblar una tromboflebitis local (variant pseudo-



tromboflebítica). La forma crònica cursa amb pèrdua de força de predomini proximal i atròfia muscular. Alguns autors en descriuen formes localitzades com seria la faringo-disfàgica. (87-89). La incidència de patologia muscular deguda a l'alcohol ha estat valorada per alguns autors en prop d'un 50%. Pot ser conseqüència de neuropatia o miopatia primària (83, 90-91). La miopatia alcohòlica primària és una entitat clínica ben constituïda que pot diferenciar-se de la neuropatia (92). L'alcohol no es metabolitza al múscul, però té un efecte directe sobre la configuració de les membranes lipoprotèiques, alterant la seva permeabilitat i capacitat de transport. Això comporta una alteració secundària de la glicòlisi i de l'aport energètic, tot de manera reversible. Histològicament cursa amb necrosi, regeneració i d'altres dades menys específiques com la presència de nuclis interns en més del 10% de les fibres, la presència de fibres mossegades en més del 10% de les fibres i l'objectivació de dipòsits subsarcolèmics (93). La morfometria sobre microscòpia òptica objectiva un diàmetre de fibres 1 superior al normal i un àrea de fibres 11 inferior a la normalitat.

## **2.2.- Relació entre miopatia i cardiomiopatia alcohòlica:**

Es coneguda l'afectació conjunta miocàrdica i esquelètica en algunes formes de patologia muscular sistèmica com les distrofies musculars, les miopaties mitocondrials (94) o algunes formes de miocardiopatia metabòlica com el dèficit sistèmic de carnitina (95). En sèries de cardiomiopatia hipertròfica (96) s'han referit alteracions musculars perifèriques fins en un 80 % de malalts en l'estudi muscular ultraestructural (acúmul subsarcolèmic, fibres en anell). En la cardiomiopatia dilatada idiopàtica, Dunningan i cols (97) refereixen la presència d'afectació muscular perifèrica en 10 malalts estudiats (fibrosis endomisial, dipòsits lipídics) i enzimàtica (reducció de nivells d'acilcarnitina). Els mateixos autors, en un altra sèrie de malalts amb alteracions del ritme cardíac (98), que van ser diagnosticats de miocardiopatia idiopàtica, refereixen també alteracions musculars perifèriques (fibrosi i dipòsit lipídic), el que els du a suggerir que els malalts afectes d'una cardiomiopatia tenen una afectació muscular generalitzada.

Fins a l'actualitat, no s'ha establert amb claredat la relació existent entre miopatia i cardiomiopatia alcohòlica, ja sigui per estudis clínics o experimentals. Les troballes a ambdós teixits tant a nivell histològic (fibrosi, necrosi, signes inflamatoris crònics...), com ultraestructural, són comunes, però depenen del moment evolutiu de la malaltia (99). Els estudis electromiogràfics mostren que els malalts amb alcoholisme crònic tenen anomalies al múscul esquelètic i, almenys un 50% d'ells, canvis histològics de diversa quantia (100-101). Tots dos processos comparteixen també la possibilitat de presentar formes subclíniques, la qual cosa dificulta més la seva detecció (101). Rubin (90), proposa que l'afectació miopàtica i miocardiopàtica ha de ser conjunta, ja que no hi han motius etiològics ni patogènics per pensar que hi hagin diferències. D'altres autors com Bayés de Luna (55) refereixen que les lesions estructurals a múscul cardíac serien més precoces que a múscul esquelètic, ja que en alguns malalts afectes de miocardiopatia enòlica de la seva sèrie no tenen afectació muscular perifèrica.

### **3.- CARDIOMIOPATIES**

**Concepte i classificació.**

Segons les conclusions de la reunió de la WHO/ISFC task force a París (1980), en la definició i classificació de les cardiomiopaties (103) es van definir els següents conceptes:

### **3.1.-Concepte de cardiomiopatia:**

Qualsevol malaltia muscular cardíaca, habitualment difosa, de causa no coneguda (30,39, 103-106). Suposa descartar les causes habituals de patologia cardíaca (isquèmia coronària, hipertensió arterial, valvulopaties, cardiopaties congènites, cor pulmonale, etc....)

### **3.2.-Classificació i diagnòstic diferencial:**

Es classifiquen en tres grans tipus:

- 1.- Restrictives
- 2.- Hipertròfiques
- 3.- Dilatades.

### **3.2.3. Cardiomiopatia dilatada:**

Condicció caracteritzada per la dilatació de cavitats ventriculars dreta, esquerra o bilateral. La dilatació pot arribar a ser severa i s'acompanya invariablement d'hipertròfia. La funció ventricular sistòlica està deteriorada, per la qual cosa pot sobrevenir insuficiència cardíaca. La presentació d'arítmies ventriculars o supraventriculars és freqüent, i la mort pot sobrevenir a qualsevol edat (373). Dintre d'aquest grup s'inclouen les cardiomiopaties alcohòliques.

#### 4.- CARDIOMIOPATIA ALCOHOLICA

#### 4.1.- Concepte.

Presència d'una cardiomiopatia dilatada en un malalt amb una ingesta enòlica crònica i valorable, una vegada s'han exclòs les altres causes de cardiopatia i miocardiopatia dilatades.

Altres autors la defineixen amb alguna variant:

Bayés de Luna al 1972 (55), de manera senzilla, i potser poc compromesa la defineix com tota afectació cardíaca produïda per l'alcohol, i dóna uns criteris diag-nòstics:

- 1.- Descartar altra causa de cardiopatia coneguda.
- 2.- Ingesta de suficient quantitat d'alcohol durant més de 10 anys.
- 3.- Presència d'alteracions electrocardiogràfiques
- 4.- Edat inferior als 60 anys (per fer diagnòstic diferencial amb l'arteriosclerosi coronària).

Posteriorment s'ha vist que no son necessàries les alteracions electrocardiogràfiques per a la seva definició (107), i que hi han casos preclínic



(55). D'alguna manera, però, aquests són els criteris acceptats mundialment (28,108-109). Alguns autors restringeixen l'edat de presentació als 50 anys, i exigeixen un mínim de 10 a 15 anys d'evolució de la ingesta alcohòlica. Per altres, aquesta ingesta hauria de suposar d'un 30 a un 50% de les calories totals de la dieta (110-111).

Aquest concepte exigeix fer un diagnòstic diferencial ampli per descartar altres causes freqüents de miocardiopatia dilatada. Les més habituals són:

#### **4.1.1. Diagnòstic diferencial.**

S'ha d'establir principalment dintre del grup de les miocardiopaties dilatades, ja que una bona ecocardiografia permet diferenciar-la de les miocardiopaties restrictives u obstructives.

##### **- Miocardiopaties restrictives:**

- Fibrosi endomiocàdica (M de Davies)(95)
- Pseudoxantoma elasticum
- Malatia de Leoeffler
- Miocardiopatia postradioteràpica

- Miocardipatia hipertròfica: (112)

-Septal

-Apical

-Difosa

**Respecte d'altres cardiomiopaties dilatades:**

les principals entitats que cal considerar són:

1.- Hipertensió arterial: Es descarta per anamnesi i objectivació d'elevació tensional i/o lesions vasculars (fons d'ull) específiques (113).

2.- Cardiopatia isquèmica coronaria: Es descarta per dades clíniques , electrocardiogràfiques i coronariografia, imprescindible en aquests malalts. Cal pensar en aquest diagnòstic en la presència concomitant de factors de risc coronari (diabetis, HTA, hipercolesterolèmia, tabaquisme...).

3.- Miocarditis: (114-115). Es caracteritza clínicament per la descripció freqüent d'un quadre viral previ i l'objectivació histològica d'un infiltrat inflamatori.

4.- Miocardipaties tòxiques: Cobalt, Seleni (116).  
Es diagnostiquen per la quantificació específica del tòxic en qüestió. La miocardipatia per Cobalt cursa amb un patró histològic específic de citòlisi severa.

5.- Miocardipaties deficitàries: Beri-Beri (dèficit de tiamina), Hipofosforèmica, Hipomagnèsica, Hiposeleninèmica, etc...(117,118,119).

6.- Miocardipaties inflamatòries (Sarcoidosis), colagenòtiques (LES) o reumàtiques (Bechterew):  
Es diagnostiquen amb criteris clínics específics.

7.- Miocardipaties per Hipersensibilitat: associades al Sd Hipereosinofílic sistèmic o a parasitosis.

8.- Miocardipaties per dipòsit: Hemocromatosis, Glucogenosi (Pompe).

9.- Miocardipaties infeccioses: Coxackie, ECHO, Mycoplasma, Varicela, Polio, Influenza, Citomegalovirus, Parotiditis, Cándida, Criptococ, Triquina, Leptospira, Triquinella, Tripanosoma (malaltia de Chagas...).

10.- Miocardiopatia valvular congènita o adquirida.

11.- Miocardiopaties endocrinològiques: Hipertiroïdisme, Hipotiroïdisme, Hiperparatiroidisme.

12.- Miocardiopatia postpart.

13.- Miocardiopatia hereditària idiopàtica (autosòmica dominant)

14.- Miocardiopatia aritmogènica del ventricle dret (122,123): té una histologia específica (fibroliomatosis) en persones joves.

15.- Miocardiopatia associada a l'ataxia de Friedrickson.

16.- Miocardiopatia associada a Lentiginosis.

17.- Miocardiopatia amiloidea.

18.- Miocardiopatia associada a pròtesi mitral.

19.- Miocardiopatia associada a Policitemia Vera.

20.- Miocardipatia associada a trombosi ventricular.

21.- Pericarditis constrictiva.

22.- Miocardipatia idiopàtica dilatada (I24):  
Definida per una miocardipatia dilatada en  
exclusió de qualsevol causa etiològica.

#### **4.2. EPIDEMIOLOGIA:**

L'alcoholisme constitueix al nostre medi una greu problemàtica amb importants repercussions socials i econòmiques (125-128). El consum d'alcohol es un hàbit extès per tot el món occidental. A Espanya s'ha evaluat en 13 litres/persona/any, la qual cosa representa el quart lloc Europeu, darrera de Portugal, França i Itàlia (129). La valoració del número d'alcohòlics és difícil degut a la falta de criteris uniformes de definició. La prevalència de l'alcoholisme en un país particular es correlaciona amb el consum d'alcohol per càpita, de tal manera que s'observa que si aquest consum creix, ho fan també els problemes derivats de l'alcohol (130) i la seva mortalitat (131). En el nostre país, es calcula que hi han uns 100.000 enòlics/any, amb un cost de 150.000.000.000. pts/any (508).

**4.2.1. Factors socio-econòmics:** Els factors socio-econòmics influeixen directament sobre l'alcoholisme: problemàtica familiar, l'atur laboral, problemes d'adaptació al medi, problemàtica psicològica.... També hi han situacions laborals on la incidència d'alcoholisme és molt més alta (executius, militars, hostelers...) (132). Una

enquesta socio-epidemiològica recent valora que el 14% de la població laboral activa consumeix més de 80 g/dia d'alcohol( 125). Una tercera part de malalts hospitalaris refereixen un consum important d'alcohol (126). Tot això representa un gran cost social i sanitari. L'alcoholisme incrementa la mortalitat acumulada global, tot i que a baixes dosis s'ha referit un efecte beneficiós respecte a la cardiopatia isquèmica (133-137). La mortalitat associada a l'alcoholisme incideix per igual a totes les classes socials (138).

**4.2.2. Distribució geogràfica:** La cardiomiopatia alcohòlica es una malaltia que s'ha descrit en totes les regions i països, àdhuc en els més subdesenvolupats (139-140). No es troben diferències en la incidència en varies societats com l'Índia o la Xina (39). La seva incidència global s'ha valorat en 10 malalts/1000 habitants/any (141).

**4.2.3. Edat:** La cardiomiopatia alcohòlica s'ha descrit en uns marges d'edat molt amplis, que van des dels 20 als 80 anys, tot i que és infreqüent la seva presentació abans de la tercera dècada de la vida i que a partir dels 60 anys es fa difícil el diagnòstic diferencial amb la cardiomiopatia is-

quèmica. En les dones, la seva presentació premenopàusica és excepcional.

**4.2.4. Sexe:** A l'igual que la cardiomiopatia dilatada idiopàtica, predomina en el sexe masculí (142), essent infreqüent la presentació en dones premenopàusiques (142-143). En la cardiomiopatia dilatada, la relació baró/dona és aproximadament de 7/3 (144). Aquesta xifra es considera més baixa a la cardiomiopatia alcohòlica. No disposem de dades estadístiques correctes per deduir la relació baró/dona, però creiem, per les sèries publicades prèviament que deu ser superior a 3/1. Bory i col.laboradors la refereixen com un 2/1 a la seva sèrie (144). S'ha pensat que això podria tenir una base genètica, però no s'han trobat diferències en els locus A i B del sistema HLA. El consum calculat d'alcohol en la dona és encara més difícil d'evaluar que en l'home, probablement per la trascendència social del que representa, el que fa més difícil encara la detecció i possible solució del problema (145).

No es coneix amb exactitud la prevalència de la miocardiopatia alcohòlica. Demakis, Tobin i col.laboradors refereixen que una vegada exclosa la



cardiomiopatia coronària, és la causa més freqüent de cardiomiopatia al món occidental (109,146).

**4.2.5. Incidència/Prevalència:** S'ha esmentat que, aproximadament, un 4% de totes les miocardiopaties serien alcohòliques (147). De les cardiomiopaties dilatades, això representaria un 21% del total (148). Altres autors com Bory, eleven aquesta xifra al 45% (144). En el nostre mitjà, Bayés de Luna va trobar una proporció de 1.2/4 de miocardiopaties alcohòliques respecte a les idiopàtiques (55). En dades absolutes referides a Estats Units, es valora que hi han 7.5/casos/ 100.000 de miocardiopatia alcohòlica, que representen una mortalitat acumulada en aquesta població de 20%/any, sobretot esdevinguts com mort sobtada (149). A més, es creu que la seva prevalència deu ser més gran, sobretot per la presència de moltes formes subclíniques. Així, en autòpsies sistemàtiques en malalts alcohòlics, s'observa un increment del pes cardíac absolut, un augment de la relació pes cardíac/pes corporal i, en la majoria de casos, canvis patològics en absència de dades clíniques (32). Igual succeeix quan s'estudien sistemàticament els malalts que presenten una fibril·lació auricular o d'altres arítmies, on la incidència d'alcoholisme i

miocardiopatia alcohòlica és molt superior a les xifres esperades (150).

**4.2.6. Mortalitat.** La mortalitat relacionada directa o indirectament amb l'alcohol és , al món Occidental, de 35,5/100.000 habitants/any (151-152). Això suposa que l'alcohol es situa com a quarta causa de mort global. Aquests defalliments són atribuïbles bàsicament a cirrosi hepàtica i complicacions cardíaques (153).

#### 4.3.- PATOGENIA:

L'associació entre ingesta enòlica i miocardiopatia es complexa (129, 144-146). La possibilitat de múltiples efectes tòxics directes o indirectes sobre el múscul cardíac, i el gran nombre de factors predisponents i col.laterals en la patogènia i la patocrònia de la malaltia, fan que, fins i tot avui, sigui difícil donar un model vàlid de disseny patogenètic de l'alcohol sobre el miocardi. L'alcohol és un tòxic multisistèmic (156). Estan ben establertes les alteracions que causa a nivell digestiu, hepàtic, neurològic, endocrí, vascular i muscular. Històricament s'atribuïen aquestes lesions a factors col.laterals de l'alcoholisme com poden ser la desnutrició o el dèficit vitamínic, principalment el de tiamina (Beri-Beri). Actualment, s'accepta que l'alcohol és un tòxic muscular i miocàrdic directe. De tota manera, s'ha vist que la patologia muscular podia variar segons diverses circumstàncies individuals o ambientals, per el que es creu que hi han factors que poden modular aquest mecanisme patogènic en un malalt susceptible (148). Passarem a descriure'ls esquemàticament.

#### **4.3.1. Factors de modulació patogènica:**

**4.3.1.1. Sexe:** Es clara la major incidència en el sexe masculí de la miocardiopatia alcohòlica respecte del sexe femení, tant a nivell de la miocardiopatia clínica com subclínica, detectada pel paràmetre ecocardiogràfic que mesura els temps d'interval sistòlic. Aquesta dada pot estar, de totes formes, interferida per la major dificultat de detectar i objectivar el consum d'alcohol en les dones.

**4.3.1.2.- Factors genètics:** La presència de miocardiopaties dilatades seguint un patró d'herència autosòmica dominant i incidència familiar, el predomini de miocardiopaties dilatades en algunes races particulars com els Bantús (157), el possible control genètic de la producció de miosina suggerit per alguns autors (158) i la més alta incidència de la cardiomiopatia alcohòlica en el sexe masculí, van fer pensar en un possible condicionament genètic. Estudis de tipatge HLA, no han aconseguit demostrar predominància en cap dels diferents locus (159). Això no exclou que alguns factors genètics individuals puguin condicionar una resposta

diferent del miocardi davant de l'agressió de l'alcohol.

**4.3.1.3.- Infeccions:** Es conegut i acceptat el paper d'alguns virus en el desenvolupament de miocardiopaties dilatades (160-161). En algunes sèries la seva incidència en el conjunt de les miocardiopaties ha estat valorada des d'un 6 a un 64% (162). En aquests malalts es pot evidenciar un augment de la presència d'anticossos anti-RNA-coxackie, fins a un 25 % dels casos. Altres autors els troben àdhuc en un 49% de les miocardiopaties idiopàtiques (163). Aquesta incidència augmenta en formes clíniques severes. En malalts amb clínica compatible amb miocarditis vírica s'aconsegueix objectivar en un 50% seqüències de RNA víric al miocardi, el que probablement implica una replicació vírica activa (163). També s'observa en aquests malalts activitat cel.lular asesina en front a cèl.lules diana amb efecte bloquejador (164). A la sang perifèrica de malalts amb miocardiopatia idiopàtica dilatada, s'objectiva una disminució dels limfòcits natural Killer (165). En síntesi, no hi ha una evidència clara que totes les miocardiopaties idiopàtiques siguin víriques, ni que els virus tinguin un paper rellevant en la patogènia de la miocardiopatia alcohòlica, tot i

que poden jugar un paper potenciador. Recentment (166) s'ha descrit també el virus de la Immunodeficiència humana (HIV) com a causal de cardiomiopatia dilatada en adults (166) i nens (167), independentment d'altres infeccions concomitants com podria ser el citomegalovirus o de l'afectació directa pel Sarcoma de Kaposi.

**4.3.1.4.- Factors immunològics:** Alguns autors refereixen en sèries de miocardiopaties dilatades idiopàtiques que fins un 50% de malalts presenten deficient activitat citotòxica (165-172). A més de la disminució dels limfòcits natural Killer referida previament, en la cardiomiopatia alcohòlica s'ha objectivat un augment d'inmunocomplexos circulants, similar al que pot succeir en la síndrome de Dressler però que pot no ser específic i ser tan sols secundari al dany miocàrdic (143). L'acetaldehidà pot alterar les funcions d'adherència, fagocitosi i motilitat dels macròfags (173). També, i de manera inespecífica, en la cardiomiopatia alcohòlica s'aixequen els nivells de Ig A (143), dada que no s'objectiva en les cardiomiopaties idiopàtiques. S'ha referit la presència d'anticossos contra constituents de múscul cardíac:

miosina (174) i constituents nuclears (175). En les cardiomiopaties dilatades, hi han casos de fenòmens d'hipersensibilitat tipus IV, tot i que això no suposa diferències evolutives i no queda clar si és primari o secundari a un fenomen infecció o immunològic previ a l'efecte de l'alcohol.

**4.3.1.5.- Nutrició:** L'etanol té un gran contingut energètic ( 7,1 cal/g). Des de 1930 s'ha suggerit en diferents estudis que hi podia haver una possible malnutrició associada o causal de la miocardiopatia enòlica (176). Aquest fet es suportava per l'elevada prevalència de miocardiopatia en països subdesenvolupats i perquè alcohol i nutrició tenen relacions comunes a varis nivells: 1.- L'alcohol desplaça progressivament els altres nutrients de la dieta, amb la qual cosa hi pot haver un dèficit de nutrients essencials, sobretot proteïnes. 2.- L'alcohol pot induir insuficiència pancreàtica i una conseqüent malabsorció. 3.- A més de la toxicitat directa de l'alcohol, l'acetaldehida pot alterar el metabolisme hepàtic. 4.-L'alcohol altera la captació de tiamina a nivell del budell prim, la qual cosa implica un dèficit vitamínic mantingut en aquests malalts( 368,474). No va ser fins 1964 que

els treballs de Brigden i Robinson independitzen completament els efectes tòxics directes del dèficit nutritiu (25) o vitamínic (154) causat per l'alcohol sobre el miocardi. Aquest concepte va ser consolidat definitivament per Regan al 1971 (45). Actualment s'accepta que l'efecte tòxic sobre el teixit miocàrdic no es preveu ni es corregeix amb una bona alimentació. La desnutrició produeix en primates fibrogènesi cardíaca independent de l'alcohol (178). A més del dèficit calòric, s'ha proposat que algunes alteracions iòniques podrien tenir un paper important a la cardiomiopatia alcohòlica, ja sigui associada a rabdomiòlisi (60) o no (179). Passarem a esmentar-les:

Cobalt: (180). La importància del cobalt com a desencadenant de miocardiopatia es va objectivar de manera epidèmica en bevedors de cervesa (181). Va resultar ser secundari a l'addicció d'un antiescuminant que contenia cobalt i no al propi efecte de l'etanol. La lesió histològica que produeix és diferenciable de la cardiomiopatia alcohòlica.

Fòsfor: (182): El dèficit de fòsfor pot causar lesió muscular i rabdomiòlisi. S'ha descrit una cardiomiopatia dilatada experimental provocant



hipofosforèmia per dèficit d'ingesta o per ingesta de quelants del fòsfor com ho són els antiàcids. Es tracta d'una alteració subaguda i reversible de la contractibilitat ventricular independent de l'efecte d'altres ions (183). S'assumeix que en els alcohòlics, en els quals la hipofosforèmia per dèficit alimentari és freqüent, i a vegades greu, podria tenir un paper patogènic en el desenvolupament de la miocardiopatia.

Estranyaria en tot cas el desenvolupament de la mateixa miocardiopatia enòlica en absència d'hipofosforèmia (61).

Magnesi: (184). La presència d'hipomagnesèmia provoca dany cardíac a través de la deplecció de potasi i dèficit d'activació d'ATP (185). Produeix arítmies ventriculars i depressió de la contractibilitat (184). També ho pot fer la hipermagnesèmia, a través de la depressió de la relació NAD/NADH, degut a l'increment de radicals NADH (186).

Seleni: A Xina, s'ha descrit una miocardiopatia nutricional per dèficit de Seleni, anomenada malaltia de Keshan (187), de la que se n'han descrit casos aïllats a Occident en alcohòlics i en malalts

sotmesos a nutrició parenteral sense aquest oligo-  
element (116).

Sembla ser que el seu mecanisme patogènic seria  
l'augment dels radicals oxidants sobre les lipo-  
proteïnes de membrana. El seu dèficit es detecta  
per l'activitat de la glutatión peroxidasa (188).

Calci: S'han descrit alteracions de la contractibi-  
lilitat miocàrdica en hipercalcèmies per hiperparati-  
roidisme (174) i també en hipocalièmies (185).

#### **4.3.1.6.- Altres factors de risc vascular:**

**4.3.1.6.1. Alcohol: factor de risc vascular ?:** No  
hi ha una relació clara entre el paper de l'alcohol  
i els altres factors descrits de risc cardiovascu-  
lar (tabac, HTA...) (189-197). Actualment, en la  
Literatura mèdica, es segueix constatant una con-  
trovèrsia en relació a si l'alcohol es per sí un  
factor de risc vascular o si el seu efecte cardio-  
vascular és derivat de la coexistència amb d'altres  
factores (198). Des de l'any 1958 s'han portat a  
terme varies experiències que intenten aclarir  
aquests fets. L'estudi en el personal de la

companyia de Gas de Chicago va demostrar per primera vegada en humans de una manera concloent que l'alcohol augmentava la freqüència cardíaca, la tensió arterial sistòlica i diastòlica en persones prèviament normotenses i que incrementava la mortalitat global en bevedors i la mortalitat específica per risc coronari, vascular i càncer. Es va objectivar que totes aquestes relacions augmentaven si els empleats fumaven (199). Aquestes dades es van confirmar en successives experiències com la de Hawaii (1980) (200), en la que es matitzava que el risc vascular depenia de la dosi d'alcohol ingerida i que, a dosi baixa, l'alcohol podia fins i tot pot disminuir la incidència de cardiopatia coronària i els nivells de LDL, amb la qual cosa es podia suposar un cert efecte "protector" (199-201). A més, es va constatar que l'alcohol augmentava també les lipoproteïnes LDL i la síntesi hepàtica de triglicèrits, derivant-se un augment de la incidència d'accidents cerebro-vasculars (29,202). Successives experiències evidencien el paper potenciador del tabac en la patogènia de la miocardiopatia enòlica (143,203).

**4.3.1.6.2.- Hipertensió arterial.** L'alcohol té un efecte pressor directe (204-205), independent de l'augment de catecolamines en la fase d'abstinència (204) o d'altres mecanismes. Es un efecte agut, repetible, i també crònic sobre els mecanismes neuronals i neurohumorals de control de la tensió arterial (206). Es creu que pot representar un nombre considerable de casos d'hipertensió arterial essencial (25-30%), per el que cal descartar-lo sempre (207). En persones grans, després d' alguns anys d'evolució de la hipertensió arterial, s'ha descrit una variant d'afectació cardíaca, la cardiomiopatia hipertròfica hipertensiva, que cal distingir d'una cardiomiopatia idiopàtica (208). El diagnòstic diferencial es pot fer correctament des del punt de vista ecogràfic.

**4.3.1.6.3.- Metabolisme lipídic:** L'alcohol produeix un acúmulo hepàtic i miocàrdic de triglicèrids, disminueix els àcids grassos i augmenta el contingut de glicerol a nivell cardíac i de C<sup>14</sup> palmitoat quan es suministra experimentalment (145,209-212). Els àcids grassos son la font més important d'energia al miocardi, i l'alcohol altera la seva oxidació. Els lípids s'acumulen després de la

ingestió d'alcohol, per dificultats en el transport dels àcids grassos de cadena llarga lligats a l'acil CoA en la mitocòndria, o pel dany que l'alcohol produeix a la membrana o enzims mitocondrials. Altres autors diuen que l'habilitat de transportar i oxidar àcids grassos és normal, i per tant busquen altres causes que justifiquin la disminució cardíaca en la utilització dels àcids grassos, com podria ser la competència d'altres metabolits de l'alcohol, l'augment de la síntesi de triglicèrits dels àcids grassos o alfa-glicerol. Així mateix, s'afecta l'oxidació mitocondrial de piruvat i el metabolisme intramitocondrial d'àcids grassos (213-214). De tota manera, no es coneixen completament les causes de l'acúmul cardíac de triglicèrits, de la inhibició de l'oxidació d'àcids grassos i del dèficit de transport de calci a la mitocòndria i al sistema reticulo-tubular (209). A nivell plasmàtic, l'alcohol augmenta les HDL i disminueix les LDL, però també disminueix el colesterol-HDL i augmenta el colesterol -LDL (215-216). D'aquí pot provenir, en part, el relatiu efecte beneficiós que l'etanol a dosis baixes té sobre la cardiopatia is-quèmica (217-219). Altres autors suggerixen que aquest efecte beneficiós que té l'alcohol sobre la cardiopatia

isquèmica és independent del mecanisme lipídic (194).

**4.3.1.6.4.-Acetaldehida:** L'alcohol ( $C_2H_5OH$ ) plasmàtic procedeix , habitualment d'una ingesta externa, però també de síntesi endògena (possible per algunes bactèries com E Coli). El metabolisme de l'alcohol és essencialment hepàtic, tot i que també es pot realitzar a d'altres llocs (164-157). L'acetaldehida és el principal metabolit hepàtic de l'alcohol. Se li han atribuït alteracions de la funció mitocondrial (220-222), formació de neoantígens al combinar-se amb les proteïnes de superfície cel.lular, per la qual cosa pot resultar carcinògen. A la vegada, pot suposar una generació de respostes immunològiques cel.lulars que lesionin les cèl.lules alterades (234). Al miocardi, el metabolisme de l'alcohol és diferent del fetge. De les tres vies hepàtiques (alcohol dehidrogenasa, sistema oxidatiu microsomal (MEOS) i el sistema catalasa (143,224) al miocardi només hi han traces d'alcohol dehidrogenasa i de catalasa. Curiosament, aquest últim sistema metabòlic s'ha vist que augmentaria al miocardi de rates i primates en forma de peroxisomes a l'augmentar la ingesta d'alcohol (143). No es coneix si hi ha via MEOS miocàrdica (225). A pesar que l'alcohol no es

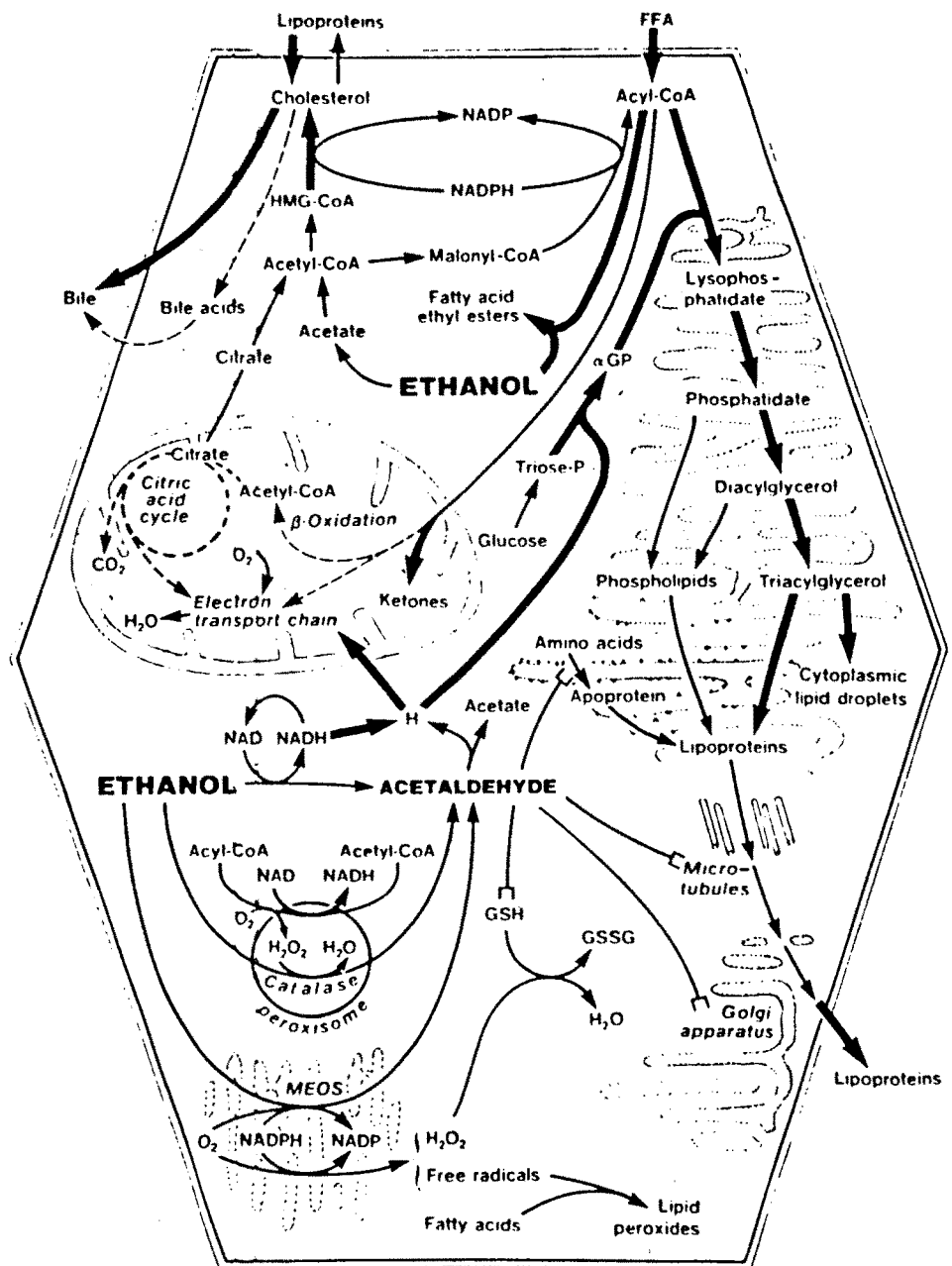
metabolitzi al múscul, alguns autors identifiquen metabolits cardíacs específics, de significat patogènic imprecís i que podrien contribuir a la miocardiopatia enòlica (202,226). De les tres vies metabòliques principals (alcohol dehidrogenasa citosòlica-ADH-, el sistema oxidatiu microsomal-MEOS-, ubicat al reticle sarcoplàsmic i la via de la catalasa dels peroxisomes), està clar que l'administració crònica d'alcohol n'augmenta l'acetaldehida, sobretot per increment del sistema MEOS-Cit P-50 que, a la vegada, pot ser induït per drogues com els barbitúrics o la tolbutamida. EL 90% de l'acetaldehida formada es metabolitza al fetge via aldehida dehidrogenasa NAD-independent. La ingesta crònica d'alcohol, disminueix la capacitat d'oxidació mitocondrial i augmenta l'acetaldehida i, amb ella, els efectes secundaris sobre l'alteració de la síntesi protèica i l'augment de les catecolamines. EL cor no té alcohol dehidrogenasa, per la qual cosa no es produeix localment acetaldehida, tot i que sí reb els efectes de l'acetaldehida hepàtica, que li arriba en una concentració de 50 micromols/l. Hi ha una gran polèmica sobre si l'acetaldehida pot ser realment el vertader tòxic miocàrdic. Sembla versemblant que les escasses concentracions d'acetaldehida que arriben al miocardi

,al contrari del que passa al fetge, difícilment puguin ser responsables de la patologia miocàrdica que s'evidencia en els alcohòlics. S'assumeix que l'etanol, per si mateix és tòxic directe sobre el miocardi (157), tot i que l'acetaldehida pot potenciar el seu efecte (209). D'una manera o altra, el que s'aconsegueix és un defecte en la síntesi proteica miocàrdica, secundari a una alteració energètica que cursa amb un descens de GMPc, disminució de la utilització d'àcids grassos lliures i un acúmul secundari de triglicèrids (227). A més, en els alcohòlics, hi ha una incapacitat per metabolitzar l'acetaldehida a la mitocondria, pel que es crea un cercle viciós entre mitocondria, acetaldehida i nova lesió mitocondrial, amb una interferència a llarg terme de la síntesi proteica i de la producció energètica (178). Es produeix una inhibició microsomal de la síntesi proteica (131).

Lligat a la producció d'acetaldehida hi ha el problema de la formació de radicals superòxid procedents d'èsters etil-àcids en la cardiomiopatia alcohòlica (36,221,228-229). El superòxid és resultat de la peroxidació dels lípids insaturats en la membrana cel.lular amb radicals oxigen lliures i que poden ser causa de dany estructural cel.lular en presència d'acetaldehida (229)(gràfica 1) :



**T A U L A 1 :** Vies d'oxidació hepàtica de l'etanol i la seva relació en les alteracions lipídiques.



#### **4.3.2. ESTUDIS EXPERIMENTALS EN LA PATOGENIA DE LA MIOCARDIOPATIA ALCOHOLICA:**

La utilitat dels models experimentals en la miocardiopatia alcohòlica és molt limitada perquè no s'ha aconseguit reproduir un model animal de miocardiopatia alcohòlica experimental (27, 31-32, 145, 231-241), però sí efectes aguts cardíacs i vasculars. S'aconsegueixen sols models subclínic, probablement per problemes genètics d'aquestes espècies en desenvolupar insuficiència cardíaca per a l'alcohol, o per falta de temps suficient, o per la no coexistència d'altres factors etiològics associats, com podria ser el tabac (143, 242-244). L'animal que desenvolupa una patologia cardíaca més similar a la miocardiopatia enòlica és el gall dindi. Al cap de 56 dies de donar-li una dieta rica en alcohol, presenta una disminució de Calci al reticle sarcoplàsmic, sense alterar l'ATP-asa, i una depressió mitocondrial que es tradueix en disminució del temps sistòlic, disminució de la fracció d'ejecció i augment del diàmetre telediastòlic, tots ells reversibles en vuit setmanes d'abstinència enòlica (245-246).

Dietes riques en alcohol, eliminant el paper d'altres nutrients, han objectivat alteracions del

funcionalisme cardíac en gossos (27,145). Aquestes alteracions correspondrien a la fase subclínica humana . No s'ha conseguit desenvolupar una insuficiència cardíaca en el model experimental animal. Pot ser degut a que els animals precisarien més temps que els humans per desenvolupar una miocardiopatia alcohòlica clínica , o per la manca de concurrència d'altres factors concomitants (180). En preparacions de múscul estriat en situació de demanda augmentada d'oxigen, ja sigui per estimulació beta-adrenèrgica o per l'augment de la postcàrrega, s'ha aconseguit provocar una depressió de la funció miocàrdica induïda per l'etanol (5,27,247). De tota manera, el mecanisme de l'alteració de contractibilitat experimental provocada per l'alcohol és desconegut (248-249). S'han descrit nombroses alteracions bioquímiques que ho podrien justificar . Regan (145) i Thomas (210) descriuen un augment de triglicèrids miocàrdics, que pot justificar un augment secundari de col.làgena i la disminució de la distensibilitat ventricular, sense hipertròfia. Pachinger (250) suggereix una disminució de la respiració mitocondrial , alteracions en el transport de Calci sarcoplàsmic (210), una disminució de l'activitat adenosintrifosfatasa

miofibril·lar, amb la conseqüent disminució de síntesi proteica, o una disminució dels receptors Beta miocàrdics. El model amb bloqueig de beta-adrenocèptors sembla ser diferent del produït per l'alcohol, ja que causa per si sol alteració de les organel·les. Hi ha una disminució de mitocòndries i el volum vascular augmenta. No varia el tamany de les miofibril·les (251). En cardiomiopaties avançades, hi ha una lisi i degradació de proteïnes contràctils (102). Bayés de Luna, a la seva tesi doctoral (55), referia que les lesions estructurals al múscul cardíac, eren fins i tot més precoces que les del múscul esquelètic, ja que en algunes mio-cardiopaties enòliques no hi ha participació esquelètica. Els canvis de la contractibilitat poden estar relacionats amb l'alteració del pas de calci del reticle sarcoplàsmic a les proteïnes contràctils (57,143, 209). El calci jugaria un paper important en la interacció actina/miosina pel complex troponina-tropomiosina a diferents nivells (sarcolema, mitocòndria, sistema reticular, proteïnes reguladores...). No disminueixen, per altra part, els compostos fosfat d'alta energia (252). S'ha demostrat una inhibició del complex miosina ATP-asa  $Ca^{++}$  miofibril·lar, sense reduir les concentracions de  $Ca$  ventricular, però amb un

empitjorament del fluxe de Ca al reticle sarcoplàsmic. Aquest és un efecte agut, en clara dependència amb l'última ingesta d'etanol i que desapareix en 48 hores. En el cas de la rata sotmesa a una perllongada ingesta d'alcohol (143), s'ha descrit acúmulo d'aigua i Na intracel·lular i una disminució de potasi (143). Això comporta una dilatació secundària del reticle sarcoplàsmic i una distorsió de les membranes tubulars, que donarà lloc a una limitació de la biodisponibilitat de Ca a les proteïnes contràctils. Si bé la disminució d'ATP-asa que s'ha observat a diferents òrgans, no sempre s'acompanya d'una disminució de la contractibilitat (253) i s'inhibeix per la digital. També s'ha observat una alteració de la incorporació cel·lular de greixos i fosfolípids (242), que pot comportar una alteració de la permeabilitat de membrana al Na i H<sub>2</sub>O, sense alterar el gradient transcel·lular de K (242,254-255). Aquesta aparent discordança entre la conservació d'ions pot ser deguda a un efecte bifàsic de l'alcohol sobre la membrana. Hi hauria als primers 1-3 mesos un augment cel·lular de Na i Cl, amb poca disminució de K, i amb augment d'activitat ATP-asa. Progressivament s'establiria una pèrdua de Mg, P i s'acumularia Ca intracel·lular. Wu i col·laboradors, en estudis experimentals

de resonància magnètica en hamsters (256), objectiven dany de membrana que comporta un augment de fluxe de Ca, empitjorament de l'activitat Na/K-ATPasa, disminució de l'oxidació d'àcids grassos i disminució dels nivells d'ATP, més objectivables com més crònic és l'alcoholisme (257). A llarg termini, aquestes alteracions iòniques i de membrana comportarien un augment de col·làgena perivascular e intermiofibrillar, amb una disminució de la compliance ventricular (5,143). Es sospita que l'acumulació de proteïna fibrillar (fibrosi) és la base de la disminució de la compliance diastòlica. No es descarta, però, que hi intervinguin d'altres factors modulant la resposta. La falta de contractibilitat miocàrdica pot ser plurifactorial: alteracions d'excitació, contracció i acoplament al sarcolema, retícul sarcoplàsmic i mitocòndria i alteració de la relació del Ca en les proteïnes reguladores (209).

**4.3.2.1.** A la mitocòndria, Wendt i cols objectiven disminució de la respiració mitocondrial ( $QO_2$ ), tant en humans com en rates que consumeixen més del 25% de la dieta en forma d'etanol (34,147,209,250,-258). La mitocòndria cardíaca en la miocardiopatia enòlica té poca capacitat energètica per captar Ca i no utilitza bé l' $Q_2$ . La fosforil·lació oxidativa

pot competir amb el transport de Ca. En canvi, en la mitocondria hepàtica, el transport de Ca és preferit a la fosforil·lació oxidativa. A nivell del sarcolema, l'alcohol probablement inhibeix l'activitat de la bomba Na/K a través de la inhibició de l'activitat adenosin-trifosfatasa (198,309). A nivell miofibrilar, disminueix la densitat de les miofibrilles, disminueix les cadenes pesades de miosina i de alfa-actina (158). La disminució de la capacitat de movilitzar el Ca també està lligat a la disminució de la contractibilitat miocàrdica.

**4.3.2.2. El reticul sarcoplàsmic** es troba igualment alterat, disminuint la captació i unió al Ca (198,209). Disminueix l'activitat adenosin-trifosfatasa miofibril·lar (259) i, amb ella, la síntesi proteica.

Sembla ser, doncs, que l'alcohol pot afectar a varis nivells, amb la disminució d'ATP-asa sarcolèmica, amb l'afectació de l'intercanvi de Ca al reticul sarcoplàsmic i amb la síntesi de proteïna mitocondrial. A més, l'efecte de l'acetaldehida no faria sinó potenciar altres mecanismes (260). En general, s'alteren totes les funcions lligades a membranes (reticle sarcoplàsmic, sarcolema i mitocondria) degut, probablement a que les seves

funcions es troben relacionades amb el mitjà lipídic que és el que primàriament es trobaria afectat i interferit físicament per l'etanol, donant com a conseqüència una rigidesa de membrana (245,261). Aquests canvis a nivell de membrana que produeix l'alcohol, persisteixen tot i quan l'alcohol ha estat metabolitzat. Es postula que, en una primera fase, aquests canvis serien reversibles. En la intoxicació crònica, aquests canvis serien, probablement en alguns casos, permanents, tant en el múscul esquelètic com en el cardíac. (198). En conjunt, hi ha un problema de conservació d'energia miocàrdica, que s'interrelacionen amb la hipertròfia cardíaca, la síntesi proteica, l'intercanvi de Ca, la interacció actina-miosina pel complex tropomiosina i, finalment, el desenvolupament d'insuficiència cardíaca. Es consumeix menys ATP i disminueix la força de contracció micardica (12,68).

**4.3.2.3.** Els estudis enzimàtics en biòpsies miocàrdiques d'aquests malalts no han donat resultats concloents i no són diferenciables dels trobats a les miocardiopaties dilatades idiopàtiques o d'altres etiologies (259,262-263). Es pot



objectivar un augment d'activitat de la làcticodehidrogenasa, creatinfosfatocinasa, alfa-hidroxi-bitíric-dehidrogenasa, màlic dehidrogenasa i aspartat-amino-transferasa, i una disminució de l'activitat dels enzims mitocondrials Ca dependents. Es creu que el dèficit dels enzims Ca-dependents podrien tenir un cert paper en la patogènia de la insuficiència cardíaca, però que els augments de làcticodehidrogenasa seria secundari (resposta compensadora) (264).

**4.3.2.4.** A nivell de **Determinacions hemodinàmiques**, aquests canvis estructurals es tradueixen en una alteració reversible dels paràmetres que valoren la contractibilitat miocàrdica (augment de la tensió arterial, augment de la freqüència cardíaca, disminució dels temps d'interval sistòlic, disminució de la fracció d'ejecció i augment del volum telediastòlic, a vegades interferit per mecanismes de compensació (265). Aquestes alteracions hemodinàmiques es poden provocar experimentalment. En l'animal en què costa menys reproduir-les és en el gall dindi (245). També en el gos s'ha pogut objectivar una disminució de la  $dp/dt$  del ventricle esquerre com efecte de l'alcohol, excloent l'efecte de la resposta simpàtica (27,145-

111,181,260,266) que pugui emmascarar la depressió cardíaca produïda per l'alcohol (267). S'objectiva, durant el període pre-ejectiu una insuficiència mitral funcional (268). També s'ha pogut objectivar la depressió de la funció mecànica que produeix l'alcohol en preparacions de múscul en situació d'augment de demanda d'O<sub>2</sub>, provocada per estímul beta-adrenèrgic o per augment de la precàrrega (5,27,269). Altres models animals suggereixen que l'augment o depressió de la contractibilitat depenen de la dosi d'alcohol subministrada (270), a l'igual que el seu efecte vasodepressor vascular per acció sobre la musculatura llisa vascular. El que sí queda clar és que aquestes accions de l'alcohol són independents del tipus de beguda alcohòlica i depenen tan sols de la quantitat i temps d'ingesta d'alcohol, és a dir, de la dosi total acumulada (271,272). Aquestes alteracions hemodinàmiques podrien provocar un augment de pressió subendocàrdica, la qual pot causar isquèmia selectiva i perpetuar la insuficiència cardíaca congestiva en malalts en miocardiopatia enòlica, el que es podria imbrincar en l'augment de vaquolització i fibrosi subendocàrdica (273). Paral·lelament s'objectiva un increment de l'activitat aritmogènica cardíaca. En gossos, a partir del

primer any d'ingesta mantinguda, s'objectiven alteracions electrocardiogràfiques, amb fibrilació auricular (150), allargament de l'interval Q-T, prolongació del QRS i de la conducció per les rames del teixit especialitzat (58,274), sense que coexisteixin dades histològiques de miocardiopatia enòlica (275).

#### **4.3.3. NEOFIBROGENESI MIOCÀRDICA:**

Tant en estudis experimentals com en necròpsies humanes, una de les troballes que més va cridar l'atenció, ja des del començament del seu coneixement, va ser l'evidència de fibrosi miocàrdica. Els tipus habituals de col.làgena són l' I i el III i la seva distribució habitual la intersticial i perivascular. La caracterització de la nova formació de col.làgena induïda per l'alcohol, va mostrar que hi havia formació activa (neofibrogènesi), amb un augment de la relació col.làgena I/III (276-279). En el cas de la fibrogènesi hepàtica, s'ha demostrat un increment dels nivells de pro-colàgena III, pèptid que es correlaciona amb la neoformació de fibrosi i que pot ser un marcador d'activitat (502-503). Henley i col.laboradors, refereixen que, en el fetge, l'alcohol inhibeix tan sols la degradació de colàgena (277,280). Okazaki i

cols objectiven, al contrari, un augment tant de la síntesis com de la degradació de colàgena hepàtica mesurant l'activitat colagenasa C<sup>14</sup> (262-278). Conclouen que aquest augment de recanvi de colàgena dona lloc finalment a una acumulació parenquimatosa (112, 280-285). Similars estudis s'han fet per McDonald i cols al teixit pulmonar, amb les mateixes conclusions (208). No s'han realitzat estudis similar en la neofibrogènesi miocàrdica. Molts autors creuen que la fibrosi miocàrdica és la principal troballa histològica i la més important, ja que es correlaciona directament amb la disminució de la contractibilitat miocàrdica (210). També, en estudis clínics, la majoria d'autors destaquen la importància de la quantificació de la fibrosi com a indicador pronòstic, tot i que es suggereix que seria la pèrdua de miofibrilles, expressada per la VFM morfomètrica, la que més directament expresaria aquest pronòstic i que la fibrosi no seria sinó una manifestació indirecta de la substitució miofibril·lar. S'han descrit altres factors que podrien modificar o modular la fibrogènesi miocàrdica, com pot ser l'equilibri de pressions a la zona subendocàrdica (273), la coexistència d'isquèmia (9) o l'augment de l'activació de l'activitat fibrinolítica (286). Les alteracions miocàrdiques

que produeix l'alcohol poden ser clínicament objectives o no. En un 50 % de malats alcohòlics asintomàtics, es detecten per mètodes no invasius alteracions cardíaques que tradueixen una possible miocardiopatia enòlica subclínica (31-32). Aquesta dada es correlaciona amb les troballes histològiques necròpsiques de malalts que moren per altres causes. Tampoc es coneixen amb claredat els factors que fan progressar la miocardiopatia subclínica a clínica, tot i que, probablement sigui la persistència perllongada dels mateixos factors patogènics (108). L'alta incidència de miocardiopatia subclínica fa que sigui important esbrinar els factors de pronòstic evolutiu. Des del punt de vista experimental en animals, s'ha objectivat una reversibilitat de les alteracions aproximadament als 2 mesos d'abstinència alcohòlica. Aquesta dada no ha estat contrastada en tots els casos humans, ja que alguns malalts persisteixen en les seves alteracions tot i haver abandonant la ingesta.

#### 4.3.4. RESUM DE LA SITUACIÓ PATOGENICA ACTUAL:

Podriem resumir la situació actual respecte la patogènesi de la miocardiopatia alcohòlica dient que s'admet que l'alcohol per sí es un tòxic directe miocàrdic (162,287) que actúa a nivell de varies organeles cel.lulars , el que probablement tradueix una alteració estructural o funcional de membrana, teoria defensada per Rubin i col.laboradors (156, 188-291). La seva acció dependria directament de la dosi ingerida i del temps , independentment del tipus d'alcohol consumit. Hi han varis factors que poden modular la seva presentació com són la nutrició, els dèficits vitamínics (tiamina), el sexe , factors genètics immunològics, o la coexistència d'altres factors de risc vascular (222,183). L'acetaldehida no tindria al cor un paper tant important com en el fetge, si bé pot ser un factor potenciador. Tot això portaria a dos grans tipus d'alteracions hemodinàmiques : augment d'arítmies cardíques i disminució de la contractibilitat. A nivell histològic es traduïria amb una pèrdua de miofibrilles , hipertròfia de les restants i neofibrogènesi (292-302). Tampoc es conèixent els factors que determinen el pas de miocardiopatia subclínica a clínica, ni els factors pronòstics al moment del diagnòstic.

#### 4.4.- CLINICA:

Les manifestacions clíniques que presenten els malalts amb miocardiopatia alcohòlica no sempre són uniformes sinó que poden ser molt versàtils segons el moment evolutiu en què es detecti la malaltia i també segons característiques idiosincràtiques de cada malalt.

##### 4.4.1. CLINICA AGUDA:

Dos són els efectes aguts importants de l'alcohol:

- 1.- Efectes aritmògens
- 2.- Disminució de la contractibilitat.

**4.4.1.1.- Aritmies:** Aquests efectes aguts s'han conegut millor des de la descripció d'Ettinger i col.laboradors (303) respecte el que van anomenar com "Saturday night syndrome" en el que es descriuen els fenòmens aguts després de la ingesta d'una dosi alta d'alcohol. Aquests efectes s'han pogut contrastar objectivament en estudis experimentals. Destaca, en qualsevol cas, l'alta prevalència d'aritmies, en relació a la dosi i directament proporcional a la mateixa, tant si hi havia enolisme crònic previ com si no (181,304-310).

Altres autors diuen que els efectes aritmògens de la ingesta aguda en no alcohòlics són més irregulars (267, 311-312), i que depenen de la presència o no de miocardiopatia prèvia. En general, presenten una millor tolerància que els alcohòlics. Kupari i col.laboradors (313), descriuen l'aparició de fibril·lació auricular en aquests malalts, així com una elevació de la freqüència cardíaca, una disminució de la resistència perifèrica amb traducció hemodinàmica en l'alteració d'interval·ls de temps sistòlics, sense influència en la contractibilitat miocàrdica. (314). També s'ha referit la provocació de taquicàrdia ventricular per Greenspon i col.laboradors (315). Altres autors (312-316), objectiven, a més, un efecte depressor dosi dependent sobre la funció contràctil. En canvi, en d'altres estudis com el Framingham, no es va observar cap correlació entre alcohol i fibril·lació auricular, tot i que conclouen que l'alcohol pot ser inductor de fibril·lació auricular (310). Altres autors com Segel (5), són més contundents en afirmar que no hi ha una evidència que l'alcohol tingui efectes aritmògens aguts en persones sanes no alcohòliques. Aquesta controvèrsia es pot explicar probablement pel fet que hi han altres mecanismes compensadors que poden incidir en la



resposta miocàrdica aguda de l'alcohol. El principal d'aquests mecanismes seria l'efecte de les amines simpàticomimètiques adrenals, aïllat o en combinació amb l'efecte de l'alcohol sobre el sistema de conducció, augmentant les reentrades (267,317). Igualment, els alcohòlics crònics sense cardiopatia prèvia durant l'abstinència presenten irritabilitat i inestabilitat miocàrdiques amb alteració del segment PR i dels temps de conducció ventricular, QRS, QT, segment ST i aritmies (318-319). En l'estudi d'Ettinger i col.laboradors (303) es va evidenciar una elevada aparició d'aritmies paroxístmiques associades a una ingesta aguda i important d'alcohol. la fibril·lació auricular va ser l'aritmia més freqüent tot i que se'n van evidenciar moltes d'altres: extrasistòlia auricular i ventricular, taquicàrdia de la unió, taquicàrdia ventricular, flutter auricular, bloqueigs de branca, desaparició de les ones Q septals a D1 i V6, sense que després hi hagués una alteració miocàrdica objectivable (320).

#### 4.4.1.2. Alteracions de la contractibilitat:

Les alteracions de la contractibilitat cardíaca que s'objectiven com efecte agut de l'alcohol en animals d'experimentació (5,321, 504) i en preparacions de teixit miocàrdic (5), també es poden objectivar en humans. S'evidència un augment de la pressió telediastòlica del ventricle esquerre, una disminució del volum/batec i del cabal cardíac, i una disminució de la relació  $dp/dt$  màxima, una disminució de la pressió arterial pulmonar enclavada i una disminució de la resistència sistèmica. En alguns casos, aquesta afectació hemodinàmica es tradueix en una disminució de la tensió arterial sistèmica i en una disminució del cabal cardíac (49). Aquest efecte és més marcat si els pacients tenen una cardiopatia prèvia (45,49,406), on l'efecte ionotròpic negatiu de l'alcohol es potencia (5). Gremberg, Blonsquist i col·laboradors (49,133, 311,316,322,379,384) varen objectivar que aquest efecte ionotròpic negatiu moltes vegades era contrarrestat per mecanismes compensadors com l'augment de la freqüència cardíaca, la vasodilatació perifèrica amb la coneguda disminució de la precàrrega i postcàrrega que emmascaren l'efecte ionotròpic negatiu de l'alcohol. Worg i col·labora-

dors (322), varen objectivar que amb bloqueig autonòmic, la depressió miocàrdica produïda per l'alcohol era més severa, del que deduïa que les catecolamines podien jugar també un efecte compensador.

S'ha suggerit que l'efecte ionotròpic negatiu podia estar causat per una isquèmia miocàrdica reversible (323). En dotze malalts coronaris amb àngor d'esforç estable, Orlando i col.laboradors van trobar que la ingesta aguda d'alcohol disminuïa el temps d'esforç necessari per provocar àngor, i que augmentava la depressió del segment ST associada a l'àngor per una mateixa càrrega (324). Aquest efecte isquèmic sembla ser també dosi-depenent ja que a dosis baixes (< 40 g/dia) l'alcohol té un efecte protector sobre la incidència de cardiopatia isquèmica (202), tant en models experimentals (325) com en estudi epidemiològics humans (201,326,327). A dosis altes, el consum d'alcohol augmenta la incidència de malaltia coronària (5). Per explicar aquest fenomen, s'invoca l'acció d'un augment d'activitat fibrinolítica i de lipoproteïnes HDL que es donen en l'alcohol com efecte agut a baixes dosis, secundari a inducció enzimàtica (215,217). Aquests efectes tornen a la normalitat en un curt període d'abstinència (215,216). Més clars són al

respecte els efectes isquèmics de l'alcohol sobre un cor ja prèviament isquèmic, tant en models experimentals (325) com humans (189,328), encara que no tots els autors tenen la mateixa opinió.

#### **4.4.2. CLINICA CRONICA:**

L'afectació alcohòlica miocàrdica amb traducció histològica pot presentar-se clínicament de diverses maneres. Totes elles requereixen que el pacient hagi presentat un consum d'alcohol important, valorat per alguns autors (287, 329) com superior a 20 kg/kg de pes i un temps d'evolució variable, però que habitualment és superior als 10 anys de consum (102,287). En aquesta entitat crònica, es diferencien també varies situacions:

##### **4.4.2.1.- SITUACIO PRECLINICA:**

S'ha arribat a la conclusió que la majoria de miocardiopaties alcohòliques poden ser subclíniques, i només detectables per exploracions complementàries o per histologia (297,330).

Predomina clarament en barons. Es tradueix per una disfunció cardíaca progressiva (506) que finalitza, si persisteixen els factors causals, en una miocardiopatia alcohòlica clínica. S'associa a un augment de mortalitat en relació, principalment a l'aparició d'arítmies ventriculars. En els estudis necròpsics d'aquests malalts s'objectiva vaquolit- zació i fibrosi miocàrdica, associada moltes vegades a canvis hepàtics del tipus de l'esteatosi hepàtica (13). No s'acompanya d'aixecament enzimà- tic muscular (CPK-Mb), probablement pels mateixos problemes de permeabilitat de membrana que referii- em. S'han descrit diferents patrons d'afectació subclínica:

**4.4.2.1.1. Patró d'afectació de funció ventricular sistòlica (143,331):** Cursa amb disminució de fracció d'ejecció i s'afecten els paràmetres que valoren els temps d'interval sistòlic (TIS) (332) com son:

- Període pre-ejectiu (PEP)
- Temps d'ejecció ventricular
- Sístole electromecànica total (QS)

Alguns autors han valorat que, en aquesta situació, el paràmetre més fiable per detectar la miocardiopatia subclínica seria la medició del diàmetre telediastòlic per ecografia (333). Alguns d'aquest paràmetres varien inversament amb la freqüència cardíaca i d'altres factors com l'administració de digital. Regan i col.laboradors (45) van practicar cateterisme cardíac a un grup d'alcohòlics crònics, administrant angiotensina per augmentar la postcàrrega i varen constatar una elevació anormal de la pressió ventricular esquerra, així com una disminució de la contractibilitat. Així mateix, Gould va objectivar en un estudi similar que els valor de la pressió telediastòlica ventricular esquerra i pressió mitja d'artèria pulmonar eren normals en repòs, però que s'aixecaven anormalment en l'exercici (334). En el nostre mitjà, Otero-Chulian (335) troba un aixecament de la pressió pulmonar enclavada en 12 de 22 alcohòlics crònics sense símptomes de malaltia cardíaca i amb normalitat electrocardiogràfica. En alcohòlics no seleccionats, els temps d'interval sistòlics (TIS) es correlacionen directament amb el grau d'afectació ventricular. (54).

**4.4.2.1.2.-Patró d'hipertrofia ventricular esquerra amb disminució de la distensibilitat, però amb contractibilitat normal.**

En aquests casos s'escurca els temps d'ejecció ventricular esquerra (LVET/LVETI) de manera secundària a la malfunció ventricular (194), però amb fracció d'ejecció normal.

**4.4.2.2.- SITUACIO DE MIOCARDIOPATIA CLINICA CRONICA :**

No es coneixen quins son els factors que condicionen el pas de miocardiopatia subclínica a clínica (272). Moltes vegades debuta ja d'entrada amb simptomatologia com dispnea progressiva, dolor toràcic, palpitations, síncope, fenòmens embòlics, edemes, arítmies, etc... (50.)

La freqüència dels signes i símptomes de la miocardiopatia alcohòlica clínica ha estat valorada en diverses sèries, que es resumeixen en la **TAULA 2** (43,52,336):

**TAULA 2. Signes i símptomes més freqüents en la miocardiopatia clínica crònica.**

---

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Cardiomegàlia            | 100% |
| Dispnea                  | 98%  |
| Hepatomegàlia            | 83%  |
| Ortopnea                 | 94%  |
| Galop diastòlic          | 79%  |
| Edema                    | 73%  |
| P <sub>2</sub> augmentat | 60%  |
| DPN                      | 73%  |
| Murmuri apical           | 60%  |
| Tos                      | 63%  |
| Astènia                  | 52%  |
| Dolor toràcic            | 38%  |
| Palpitacions             | 21%  |

---



Crida l'atenció la pràctica constància dels símptomes que tradueixen l'estat d'insuficiència cardíaca, com poden ser la dispnea, ortopnea, dispnea paroxística nocturna i la tos. L'astènia pot ser referida en loc de la dispnea en alguns malalts. Si bé el dolor toràcic no és un símptoma constant, pot ser un dolor típic de característiques coronàries o, més freqüentment un dolor toràcic de característiques no coronàries, també anomenat atípic (278), i que cursa amb coronàries normals tot i que s'objectiva una disminució del fluxe coronari per unitat de massa ventricular, i un augment de la pressió diastòlica ventricular, que augmenta la demanda d'Oxigen al miocardi i pot causar isquèmia subendocàrdica, que augmenta encara més en situació d'abstinència (196,338). En la miocardiopatia enòlica hi han evidències d'episodis de veritables infarts aguts de miocardi (339), que es creu que poden estar causats o induïts per la fibrosi perivascular (340) i intersticial (130), i que pot jugar un paper posterior en la patogènia de la miocardiopatia.

**4.4.2.2. Palpitacions:** Com a manifestació inicial s'objectiva en un 20% dels malalts. Alguns autors

valoren aquesta xifra com més alta. L'arítmia més freqüent és la fibrilació auricular (341-342), seguida de flutter auricular i extrasistòlia ventricular (319,303). Habitualment actua com a factor precipitant una sobreingesta alcohòlica per sobre del normal. Freqüentment, aquests malalts presenten en l'estudi electrofisiològic transtorns de conducció, tals com l'allargament significatiu de la conducció His-ventricle, que es consideren com a factors precipitants d'arítmies. Altres factors que poden potenciar la incidència d'arítmies són l'augment de catecolamines (184), o el dèficit de Mg, sobretot quan s'associen a digital o fins i tot a episodis de sleep-apnea amb desaturació d'oxigen. Dins del mateix apartat d'arítmies s'hauria de col·locar les morts sobtades en enòlics crònics amb miocardiopatia (343,344). En aquests malalts, també es detecta un augment d'anomalies prèvies de conducció (272).

**4.4.2.2. L'embolisme** arterial o pulmonar perifèric és freqüent en aquests malalts, sobretot quan estan en fibrilació auricular (345). La incidència d'embolismes en aquests malalts ha estat valorada en un 18%, i no requereix necessàriament la coexistència de fibril·lació auricular (346).

Procedeix de la formació de trombus ventriculars o auriculars, i ha fet suggerir a diferents autors inclús la indicació d'una anticoagulació perllongada. Aquests fenòmens embòlics es veuen ifins i tot després d'una abstinència de llarg temps (108). Es poden constatar en la majoria de necròpsies d'aquests malalts.

**4.4.2.2.3. La hipertensió arterial pot ser també una manera de presentarse la cardiomiopatia alcohòlica.** Es conegut que l'alcohol augmenta les xifres tensionals tant en alcohòlics crònics com en no alcohòlics (181,199,347). Aquest efecte hipertensiu no es pot explicar ni per la intervenció del sistema simpàtic, catecolamines, angiotensina, aldosterona, ni per l'activitat mineralocorticoide (254). En miocardiopaties avançades, sol augmentar sobretot la tensió arterial disatòlica, per el que s'ha de fer el diagnòstic diferencial amb l'hipertensió arterial essencial. La tensió arterial resta elevada en els primers dies després de l'abstinència, per normalitzar-se progressivament després (348) i continuar d'aquesta manera (349). Alguns autors refereixen que fins i tot un 25-30% de les hipertensions arterials essencials podrien estar influïdes per l'alcohol (207).

**4.4.2.2.4. Insuficiència cardíaca:** Es la principal i, pràcticament constant, síndrome de miocardiopatia alcohòlica clínica. Es manifesta habitualment per insuficiència cardíaca esquerra, amb dispnea progressiva, ortopnea i episodis de dispnea paroxística nocturna. Només en fases avançades en manifesten els símptomes d'insuficiència cardíaca dreta, tals com l'edema, ingurgitació iugular, hepatomegàlia, etcètera. Son diferents els factors que poden actuar com a precipitants de la insuficiència cardíaca congestiva d'aquests malalts (299), tals com la desnutrició, l'avitaminosi (245), la hipocalièmia (246), la hipofosfatèmia (169), la utilització dels beta-bloquejants i arrítmies. L'alcohol disminueix el potencial d'acció de les fibres de Purkinje (353) com efecte agut, però no canvia el potencial transmembrana. Aquest efecte no es dona en l'exposició crònica. Es creu que pot ser degut a un efecte metabòlic entre el receptor beta-adrenèrgic i les proteïnes contràctils, ja que la densitat de beta-receptors en la miocardiopatia enòlica està alterada (354). Els receptors alfa són normals (355). D'altres vegades no s'objectiva un factor desencadenant clar. Els malalts en insuficiència ventricular esquerra poden assolir nivells normals d'exercici a expenses de tolerar elevades

pressions ventriculars, per mitjà d'augmentar la circulació limfàtica, a més de la conservació de la resposta cronotròpica a l'exercici, de la dilatació ventricular, de l'augment de volum d'ejecció i disminució de les resistències vasculars perifèriques i de l'augment de nivells de catecolamines circulants (356). De la mateixa manera, la dilatació del ventricle esquerre i l'elevació de la postcàrrega empitjoren la insuficiència cardíaca. La reducció de les fibres i l'absència d'una adequada hipertròfia sembla ser un factor important, tot i que la majoria d'autors conclouen que el principal problema de la miocardiopatia dilatada és la disminució de la contractibilitat (149,350).

**4.5.- L'exploració física** posa de manifest els signes propis de la insuficiència cardíaca. S'objectiven habitualment crepitants basals pulmonars, taquiàritmia i ritme de galop amb presència quasi constant del soroll afegit R3 (346) i, ocasionalment del R4. Els signes d'insuficiència cardíaca dreta com els edemes, ingurgitació iugular, així com els símptomes d'hipoperfusió tisular perifèrica (181) es veuen sols en casos evolucionats. Freqüentment es pot auscultar un bufament apical d'insuficiència mitral, que sol

irradiar a aixella i sec d'intensitat lleu i que tradueix l'alteració funcional dels músculs papilars. Així mateix, es pot auscultar un bufament sistòlic de insuficiència tricuspídea. Es un bufament de regurgitació audible a la zona paraesternal esquerra i irradiat a base. Tradueix la dilatació de l'anell tricuspídi secundària a la dilatació ventricular dreta. A part, s'ha referit una curiosa disminució d'incidència d'hepatopatia alcohòlica en aquests malalts. Molts són els autors que refereixen aquesta baixa incidència (13,357), tot i que no donen una explicació concloent. En sèries de malalts cirròtics enòtics s'objectiva sistemàticament un deteriorament ventricular esquerra que defineix al menys una miocardiopatia preclínica (41). Quan aquests malalts cirròtics desenvolopen ascites, es produeix un greu deteriorament hemodinàmic. No semblen doncs incompatibles miocardiopatia i cirrosi hepàtica. La vasodilatació perifèrica que presenten els malalts cirròtics podria fins i tot, millorar els símptomes d'insuficiència cardíaca (13). Els enzims musculars i cardíacs no estan alterats, àdhuc s'ha referit una disminució de Mioglobina plasmàtica en malalts amb miopatia crònica (353), que s'ha atribuït als problemes de rigidesa de membrana. Sí que són

posibles i estàn descrits episodis de Rabdomiòlisi aguda en el context d'una miocardiopatia alcohòlica (358).

#### **4.6.- EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES:**

**4.6.1.- Radiografia de Tòrax:** Clàssicament es considerava la cardiomegàlia com un dels criteris imprescindibles per definir una miocardiopatia alcohòlica (26,181), però posteriorment s'ha vist que aquesta no és una dada imprescindible en el diagnòstic i que manca en la majoria de malalts en situació preclínica. En la fase clínica, es poden objectivar a més de la cardiomegàlia, signes d'hipertensió venosa pulmonar tals com la prominència hilar, la redistribució vascular, les línies B de Kerley i vessaments pleurals (359). En fases evolucionades, la Radiografia de tòrax pot mostrar un patró d'edema agut pulmonar indiferenciable d'altres etiologies. No hi ha una correlació estricta entre cardiomegàlia i severitat de les llesions histològiques. D'això es pot concloure que la Rx de Tòrax no és una exploració sensible en fases preclíniques i que no és específica en fases clíniques.

**4.6.7.- Estudis electrocardiogràfics i electrofisiològics:** Les alteracions electrocardiogràfiques en malalts alcohòlics crònics van ser evidenciades



ja des de l'any 1959 per Evans i col.laboradors (15). Estudis experimentals en gossos van demostrar que l'alcohol produeix una disminució paradòxica de freqüència cardíaca amb manteniment de l'interval P-R normal, un enlentiment dels intervals H-V, del temps de conducció per branca dreta i del QRS (275). L'evidència d'alteracions electrofisiològiques en malalts amb poques alteracions electrocardiogràfiques, va suggerir que aquests estudis eren més sensibles que els electrocardiogràfics (360). Weibel i col.laboradors, l'any 1968 van fer els primers treballs en els que s'evidenciaven les alteracions de l'alcohol sobre el sistema de conducció. Aquests defectes són difosos al llarg de les vies conductores i són resultat de la fibrosi endomiocàrdica. Aquests autors van evidenciar també que els bloqueigs fasciculars esquerres són més freqüents en situació d'hipertròfia ventricular esquerra i que, a vegades, es combinava un bloqueig de branca dreta amb un hemibloqueig posterior. El bloqueig multifascicular seria relativament freqüent i tindria millor pronòstic que en la miocardiopatia isquèmica. L'alteració primària seria doncs un retard de conducció en el sistema His-Purkinje (perllongació H-V). Hi han canvis en les fases I i II del potencial d'acció amb disminució

de la duració d'aquest. En aproximadament un 30% d'alcohòlics disminueix el període refractari relatiu (362).

Les alteracions electrocardiogràfiques que provoca l'alcohol es poden veure tant en la fase aguda com en la crònica i en l'abstinència immediata (318), però són d'interpretació complexa (359).

**4.6.2.1. Efectes aguts:** Han estat estudiats per diferents autors tant en situació clínica com experimental, i no sempre amb les mateixes conclusions. Gouild i col.laboradors (363) conclouen que la conducció anterògrada A-V està augmentada per l'alcohol. Ho demostren per escurçament del període refractari efectiu del nodo A-V. L'alcohol perllonga els espais HQ i HS. En l'ECG basal, la ingesta aguda d'alcohol no actua sobre l'interval A-H, però amb electroestimulació s'observa un descens important del període refractari funcional. En aquesta situació, la conducció A-V estaria augmentada tant anterògradament com retrògradament, però sense efecte sobre el temps de conducció en el feix de Hiss (intèrval H-V), tant en repòs com en situació d'electroestimulació. Aquesta facilitació de la conducció pot tenir significació clínica ja

que hi ha un augment de la funció ventricular i podria donar lloc a flutter i/o fibril·lació auricular (364). A més, l'alcohol disminueix el període refractari auricular dret i disminueix el potencial d'acció de les fibres de Purkinje (365), el que fa augmentar el potencial aritmogènic (58,360). Clínicament està admesa la precipitació de fibril·lació auricular tant en persones enòliques com en subjectes normals després d'una dosi important d'alcohol (306,314,366-367) En el nostre medi, Otero-Chulian i col.laboradors corroboren també que la ingesta aguda d'alcohol no afecta l'interval A-H, que l'electroestimulació disminueix el període refractari funcional i que la conducció A-V està augmentada anterògradament i retrògradament. L'alcohol no va fer efecte en els temps de conducció en el feix de Hiss. Objectiven un escurçament de la conducció intraauricular, poques alteracions de la conducció A-V però repetides alteracions H-V. Conclouen que no es pot pensar que un electrocardiograma normal exclogui alteracions que només es puguin objectivar amb estudis electrofisiològics (335). Rubin (198) refereix que l'efecte aritmògen de l'alcohol concorda amb les observacions de mort sobtada inesperada, probablement desencadenades durant el consum agut d'alcohol.

**4.6.2.2. Efects crònics:** Les alteracions electrocardiogràfiques en la miocardiopatia alcohòlica crònica son molt freqüents i, per alguns autors, fins i tot constants. Així, Mc Donald la troba en tots els malalts d'una sèrie de 48 alcohòlics crònics amb miocardiopatia clínica (110), i Otero-Chulian en tots els 20 malalts de la seva sèrie (287). També per Bayés de Luna, les alteracions electrocardiogràfiques serien una dada imprescindible en el diagnòstic de miocardiopatia alcohòlica. En canvi, per altres autors com Asokan i col·laboradors (368), no seria una dada imprescindible en el diagnòstic d'aquests malalts. La majoria d'autors suggereixen que l'electrocardiograma no seria una exploració gaire sensible en la fase preclínica, donat que pot no haber-hi cap tipus d'alteració (55). D'altres, evidencien allargament de l'interval QT i ones T aplanades i enfonsades (181,335,-369). També en la fase clínica, les alteracions de l'ECG segueixen essent inespecífiques. Les descrites més freqüentment en aquesta fase son (102,111,-143,370-374):

- Alteracions de la freqüència cardíaca:
  - 63% extrasistòlia ventricular aïllada.
  - 13% taquicàrdia
  - 3% bradicàrdia
  
- Ritme no sinusal: fibril·lació auricular.
  - taquicàrdia supraventricular
  - extrasistolia supraventricular
  - extrasistòlia ventricular
  
- Alteracions de l'ona P (si està en ritme sinusal):
  - P bimodal
  - P negativa a V1
  
- Allargament de l'interval P-R (35% de casos)
  
- Allargament de l'interval Q-T
  
- Transtorns de conducció intraventricular:
  - Hemibloqueig anterior (HBA) (25%)
  - Hemibloqueig posterior (HBP)
  - Bloqueig incomplet de branca
    - (BIBD (10%))
  - Bloqueig de branca esquerra (BBE)
  - Bloqueig A-V complet (infreqüent).

- Complexes QRS de baix voltatge.
- Creixement de cavitats. Hipertròfia ventricular esquerra (8-13%).
- Absència d'ona Q a D1 i AV6.
- Alteracions de l'ona T.
  - T espinoses o picudes.
  - T enfonçades.
  - T mellades
- Alteracions del segment S-T

Totes aquestes aritmies són més freqüents en malalts que ja es coneixien prèviament cardiòpates (375), els quals solen ser una quarta part de les sèries referides. No hi han dades diferenciables entre alcohòlics prèviament coronariòpates o no . Sols poden diferenciar-los els temps d'interval sistòlic (31,332,376). Alguns autors refereixen que la perllongació de l'interval Q-T és la troballa ECG més freqüent (93%), mentre que la hipertròfia ventricular esquerra sols es veu en un 8 a 13%. La massa ventricular s'eleva d'acord amb el progressiu

consum d'etanol. La majoria d'autors accepta que totes aquestes alteracions són potencialment reversibles (377), però sempre més fàcilment quan menys temps d'ingesta portava el malalt.

**4.6.2.3. Fase d'abstinència:** En l'abstinència alcohòlica sense cardiopatia prèvia, el malalt segueix presentant alteracions ECG pròpies del seu estat d'inestabilitat i irritabilitat miocàrdiques.

Destaquen:

- T picuda (29%)

- T negativa (27%)

Canvis inespecífics S-T (44%)

Aquestes alteracions tenen traducció clínica, amb evidència de palpitations, fins en un 73% de malalts, i dispnea en un 50% (143).

#### **4.6.3. ECCARDIOGRAFIA:**

La ecocardiografia és una exploració molt útil en el diagnòstic i seguiment de les miocardiopaties alcohòliques, ja que permet valorar els diàmetres de les cavitats, gruix parietal, fracció d'ejecció ventricular i, a la vegada, descartar valvulopatia

o altres dades que orientin cap a un origen específic de la cardiomiopatia (378-380). Serveixen tant per la detecció com pel posterior control evolutiu dels malalts. Ja des de la seva introducció, amb l'ecocardiografia es van objectivar diferències en alcohòlics , tant en la fase preclínica (377), com en la fase clínica (275,287). Les mesures a realitzar han d'estar d'acord amb les recomanacions establertes internacionalment (381), de tal manera que s'ha objectivat una bona correlació de l'ecocardiografia amb altres tècniques com l'angiografia en la medició de volums ventriculars (382,383) , o com l'electrocardiografia en la correlació dels intervals R-R i dimensions telediastòliques (384). Així mateix, la medició del diàmetre telediastòlic te una bona correlació amb l'estat ionotròpic ventricular (385), i la contractibilitat amb els intervals de temps sistòlic ( període pre-ejectiu- PEP-, relació PPE/LV= LVET, etc...) (385). Les troballes ecocardiogràfiques més freqüents, manifesten les dades derivades de l'augment de cavitats i de la disminució de contractibilitat.



**4.6.3.1.** En la situació **preclínica** es poden objectivar ja:

-Hipertròfia i augment de tamany del sèptum, paret posterior i massa muscular, i disminució de la pendent mitral (386).

-Augment del volúmen sistòlic i diastòlic respecte al grup control.

-Increment del diàmetre telediastòlic. Seria la dada més fiable en aquesta situació preclínica.(333)

- Alteracions dels temps d'interval sistòlic, degut a una disminució de la distensibilitat miocàrdica (330,387-389). Aquesta alteració s'objectiva més en homes que en dones.

-Disminució de la contractibilitat objectivada amb la disminució de la fracció d'ejecció (41).

Matews (386) postula que hi han dos models ecocardiogràfics preclínics:

1.- Patrò amb discreta hipertròfia de fibres i discret augment del gruix ventricular sense quasi dilatació, de tal manera que l'engruiximanet i la dilatació serien proporcionals i la funció ventricular estaria preservada.

2.- Patró amb augment de dimensions del ventricle esquerre, augment del gruix parietal no proporcional a la dilatació de cavitats, i disminució de la fracció d'escurçament. Aquest grup tindria pitjor pronòstic.

**4.6.3.2. En la miocardiopatia clínica, s'observa:**

- Alteracions de la mobilitat ventricular:

- hipocinèsia, habitualment global, encara que pot limitar-se a la paret posterior del ventricle esquerre (390)

- moviment paradòxic del septum (359)

- disminució de la fracció d'ejecció inferior al 50% (382)

- disminució de la fracció d'escurçament

- Augment del tamany de cavitats (359).

Segueix sent útil la medició dels diàmetres

telesistòlic i telediastòlic (380,383,391).

- Engruiximent parietal, que sol afectar a la massa ventricular esquerra, al septum o a la paret posterior (31,230).

- Regurgitació mitral secundària a disfunció

de la musculatura papilar o a la dilatació de cavitats. Succeeix durant el període pre-ejectiu ventricular (329).

- Insuficiència tricuspídea per dilatació de l'anella valvular secundària a la dilatació de cavitats.
- Alteracions del temps d'interval sistòlic.

Durant l'abstinència alcohòlica, aquestes alteracions són potencialment reversibles (Reeves i cols) (377), ja que en algunes sèries de malalts amb abstinència alcohòlica no es troba cap alteració i no es poden diferenciar ecocardiogràficament dels malalts normals (370-377).

#### **4.6.4. VENTRICULOGRAFIA**

Es una tècnica isotòpica que utilitza un marcador en fase vascular, el Tecneci lligat a hematies, i que permet objectivar d'una manera fiable la motilitat ventricular global i segmentària, així com quantificar la fracció d'ejecció. La valoració isotòpica de la fracció d'ejecció és més sensible que la feta per tècnica ecocardiogràfica, de tal manera, que diferents autors (41,392) suggereixen que aquest seria el paràmetre més

precoçment alterat. Serveix, així mateix, com a seguiment evolutiu de la funció contràctil ventricular.

Altres tipus de tècniques gammagràfiques permeten ajudar en el diagnòstic diferencial de la cardiomiopatia alcohòlica (393). Així, la Gammagrafia isotòpica amb Gali <sup>67</sup> (394,395), permet detectar focus inflamatoris en el cas de miocarditis, i el Tecneci <sup>99m</sup> pot valorar alteracions isquèmiques (396).

#### **4.6.5. HEMODINAMICA:**

Des del punt de vista hemodinàmic, la miocardio-  
patia alcohòlica es presenta com un estat de fracàs  
cardíac esquerre i dret amb disminució del cabal  
cardíac (359, 397-403), Les alteracions hemodinà-  
miques que produeix l'alcohol van ser objectivades  
ja fa temps (404), així com la seva correlació amb  
altres tècniques diagnòstiques no agressives i amb  
el pronòstic global de la malaltia (404). Ja en la  
**fase preclínica**, es poden evidenciar algunes  
alteracions detectables hemodinàmicament, de les  
quals, la més freqüent és l'aixecament de la

pressió pulmonar d'enclavament (335). En la fase clínica, a més, augmenten:

- Pressió auricular dreta i pressió mitja auricular, amb prominència de l'ona "a", obliteració parcial o completa de la X descendent, U moderadament prominent i Y descendent picuda.

- Pressió diastòlica d'ambdós ventricles. Més específicament augmenta la pressió telediastòlica.

Aproximadament la mitat dels malalts amb miocardiopatia estable presenten una insuficiència mitral funcional (73). Durant l'exercici, aquests malalts augmenten la postcàrrega (34,406-407) i disminueixent la resposta volumètrica ventricular (180). Aquesta elevació de la pressió telediastòlica i l'elevació de volums telediastòlics es correlaciona amb alguns paràmetres histològics com el grau de fibrosi miocàrdica mesurat per la fracció volumètrica de fibrosi (VFF) (143).

En alguns casos, aquestes dades hemodinàmiques són potencialment reversibles (375), i permeten fer un seguiment evolutiu del malalt ja que és probable que tinguin també correlació pronòstica.

#### 4.6.6. BIOPSIA ENDOMIOCARDICA:

La possibilitat de confirmació histològica miocàrdica " in vivo " es un fet recent. Només fa 35 anys que es van realitzar els primers intents amb una tècnica percutània amb les agulles de Menghihi (393-408) i Vim Silvermann. Prèviament sols era possible conèixer la histologia miocàrdica per toracotomia o per estudi necròptic (409). La tècnica percutània va presentar una mortalitat important (aproximadament 10%), el que la feia difícilment acceptable com una tècnica de rutina (59). En el decurs dels següents anys, la introducció de tècniques de biòpsia amb biotoms flexibles via arterial com el de Konno i Sakakibara (60), va obrir unes noves i àmplies possibilitats de diagnòstic i seguiment dels malalts amb miocardiopatia. Les posteriors modificacions i millores tècniques d'aquest instrumental (60-63, 187, 410-417) fan que actualment sigui una tècnica usual en la rutina diagnòstica de qualsevol tipus de miocardiopatia i en el seu seguiment. En l'actualitat, les complicacions mortals son excepcionals. en la sèrie de malalts de la clínica Mayo (147), no en van tenir cap en més de 3.000 biòpsies , i amb una morbiditat prop del 1%. Aquesta morbiditat és a base del

desencadenament d'aritmies o d'episodis d'àngor, bloqueigs A-V transitoris, tamponaments pericàrdics, etc... (147,418-419). La perforació ventricular és excepcional i, en cas de presentar-se, potencialment ben tolerada pel pacient. S'ha objectivat una bona correlació entre troballes biòptiques i les dades clíniques i hemodinàmiques d'aquests malalts, així com en les posteriors dades necròptiques (420,421). La milloria de les tècniques de processament histològic, amb inclusió en reïnes plàstiques (56) permet millorar el detall histològic i treure més rendiment a la mostra que s'extreu. La inclusió de tècniques histoquímiques, morfomètriques i de microscopia electrònica (38,422), han ajudat a millorar i ampliar les possibilitats pronòstiques (287,423), de tal manera que alguns autors com Olsen afirmen que sols amb la biòpsia endomiocàrdica es poden diagnosticar un 60% de casos (524). En una sèrie de malalts similars a Stanford van obtenir un 60% de confirmacions histològiques suggerides per la clínica i exploracions no agressives de malalts cardiomiopàtics, i un 13% de nous diagnòstics. En algunes sèries de centres on la biòpsia miocàrdica és rutinària, la seva utilitat com a pràctica rutinària es valora fins un 70% dels casos. La reproductibilitat

intraobservador ha estat valorada per aquestes mostres en un 97%, i la interobservadors en un 90%, obviant els problemes focals (422). Aproximadament un 16% de les mostres poden ser no valorables per motius tècnics (420).

#### **4.6.7. ALTRES TÈNIQUES COMPLEMENTÀRIES:**

Les tècniques descrites prèviament són les bàsiques en el diagnòstic d'una miocardiopatia alcohòlica i, rarament, se n'han d'utilitzar d'altres a nivell clínic. A nivell experimental, la **Tomografia d'emissió amb positrons  $C^{12}$  Palmitoat**, permet diferenciar i diagnosticar millor que la ventriculografia isotòpica amb Tecneci la Miocardiopatia dilatada idiopàtica respecte a la isquèmica.



#### **4.7. ANATOMIA PATOLÒGICA:**

##### **4.7.1.- Descripció macroscòpica:**

Des del punt de vista macroscòpic, en estudis necròpsics, la cardiomiopatia alcohòlica és indistingible d'altres tipus de miocardiopatia dilatada (159,269,425-426). El pes normal cardíac (300 g), augmenta fins a uns 500 g (427-428), el que representa un increment de un 25 a un 50% (390). També s'incrementa la relació pes cardíac/-pes corporal (429,430). S'objectiva dilatació i hipertròfica de les quatre cavitats. La paret ventricular es manté , a vegades , en tamany normal per l'efecte de la dilatació, tot i que recentment s'ha descrit una variant de les miocardiopaties no dilatades que cursa amb poca hipertròfia parietal. Es poden veure cicatrius transmuralis i subendocàrdiques en absència d'afectació tromboembòlica coronària . L'endocardi adopta un aspecte pàlid per l'engruiximent i per la intensa fibrosi sotsjacent,

el que el fa semblar similar a l'endocardi de la fibroelastosi endomiocàrdica dels nens. A nivell del septum i paret lliure de ventricle esquerre és on l'endocardi tendeix a engruixir-se més (186,-390). Pot existir insuficiència tricuspídea per dilatació de l'anella valvular. En canvi, la insuficiència mitral, si es presenta, sol ser més deguda a problemes funcionals de la musculatura papilar que a la mateixa dilatació valvular. El miocardi adopta un aspecte flàccid i la paret interventricular sol estar aprimada.

#### **4.7.2.- HISTOLOGIA.**

##### **4.7.2.1. MICROSCOPIA OPTICA:**

També des del punt de vista de la microscopia òptica i, d'una manera general, podriem dir que la miocariopatia alcohòlica és similar i fins i tot indistingible d'altres miocardiopaties dilatades (143). Molts autors la comparen a la miocardiopatia dilatada idiopàtica o la puerperal (346). Les troballes histològiques no son específiques ni

diferencials entre elles (158,351,158). Les principals alteracions objectivables son:

4.7.2.1.1.- Fibrosi: Es una troballa pràcticament constant en totes les sèries de miocardiopatia dilatada i, especialment, en la cardiomiopatia alcohòlica (143). Se'n descriuent diferents tipus segons la seva disposició estructural i espacial, sense que hi hagi diferències patogèniques entre elles:

- perivascular
- intersticial
- subendocàrdica

La fibrosi perivascular no sol ser gaire marcada. S'ha incriminat en la patogènia de l'angor i coronariopatia d'aquests malalts. Es creu que, en realitat, seria secundària a la fibrosi intersticial i no deguda a una patologia vascular primària (390).

La fibrosi intersticial és la més freqüent i constant. Ocupa des d'un 10 a 30% del total de volumen miocàrdic, a vegades substituïnt les fibres necròtiques miocàrdiques. Es més intensa en ventricle esquerre i en la zona subendocàrdica

(20%). Es pot graduar com lleu (6-10%), moderada (11-19%) i severa (>20%) del total d'àrea. (431).

La fibrosi subendocàrdica sol ser una dada prominent en aquests malalts. Alguns autors han suggerit que és una dada menys fiable que les anteriors i que, àdhuc, no s'hauria de valorar per la seva inespecificitat, sobretot si està en relació a trombus murals (390). Es veu en un 4% de casos lleus i en un 12% de casos avançats (431).

D'altres autors, esmenten d'altres subtipus de disposició de la fibrosi , com són:

La fibrosi plexiforme , una variant de fibrosi intersticial, amb una morfologia específica. Iniciada des de la zona subendocàrdica, es distribueix a manera de "reticle" pel miocardi.

La fibrosi cicatricial és la resultant d'àmplies i aïllades zones de bandes de fibrosi amb distorsió de la zona miocàrdica veïna.

Alguns autors estableixen diferències entre els tipus de fibrosis que s'objectiven en la miocardiopatia alcohòlica de la que es presenta en la Cardiomiopatia hipertròfica obstructiva (41) o a la miocarditis (508). La fibrosi augmenta en estadis avançats (46%) respecte als inicials (11%) (431).

#### 4.7.2.1.2.- Hipertròfia miofibrillar:

Les miofibrilles estàn habitualment augmentades de tamany (valors normals 5-12 micres que passen a 21-25 micres de longitud) i alterades en la seva estructura. Presenten edema, vaquolització, hialinització, augment de la granularitat i pèrdua d'estries (432). Els nuclis son allargats i hiper-cromàtics, traduint l'alteració hipertròfica (390). Es pot veure a vegades formació de nous miofilaments. Al contrari del que succeeix amb la fibrosi, la hipertròfia miofibrillar es veu ja en estadis precoces (52%) i és fins i tot més prominent que en estudis avançats (11,6%) (431). No es sap amb seguretat el seu origen. Sembla ser més un mecanisme compensador que una alteració histològica específica. Aixó es suporta amb el fet que es troba més hipertròfia en les fases inicials que en les evolucionades.

#### 4.7.2.1.3.- Hipertròfia nuclear:

Es una dada que serveix per valorar indirectament la hipertròfia miofibril·lar. Els nuclis miocàrdics adopten una forma allargada i hiper-cromàtica. El grau d'hipertròfia nuclear es pot

valorar semiquantitativament per mitjà de tècniques morfomètriques. Al contrari de la hipertròfia miofibril·lar, es una dada típica de fases avançades de la malaltia (55%), ja que es veu sols en un 30% de casos en les fases poc evolucionades (431).

#### 4.7.2.1.4.- Desestructuració (disarray) miofibril·lar:

Aquesta es també una dada present en la majoria de miocardiopaties, i específica d'alguna d'elles com la cardiomiopatia hipertròfica obstructiva (CMHO), on té fins i tot connotacions patogèniques (158,433). Es pot veure en la cardiomiopatia alcohòlica tot i que la seva valoració sol ser subjectiva donades les dificultats per quantificar-la o valorar-la objectivament. Pot tenir importància en l'afectació de la funció contràctil miocàrdica tot i que, habitualment, es valora com una dada inespecífica.

#### 4.7.2.1.5. Infiltrat intersticial:

Tot i que l'infiltrat inflamatori limfocitari és una dada que suggereix miocarditis i que el seu valor diagnòstic està establert en aquesta entitat (162,390), en algunes miocardiopaties dilatades, entre elles la alcohòlica, es pot objectivar de

manera inespecífica un lleu infiltrat inflamatori intersticial. Sol estar compostat per cèl.lules mononucleades, que solen ser limfòcits. Cal remarcar que, per definició, aquest infiltrat ha de ser lleu (162,434) i que sempre obliga a fer el diagnòstic diferencial amb les miocarditis (435,-436).

4.7.2.1.6.-Citolisi: No és pas una dada específica en la cardiomiopatia alcohòlica. Es presenta en forma de dissolució de miofilaments que són substituïts progressivament per col.làgena. En d'altres tipus de cardiomiopatia com, per exemple, la provocada per la ingesta de Cobalt, és una dada molt més específica (176).

4.7.2.1.7. Altres dades:

De manera encara més inespecífica, es poden trobar:

- Dipòsits lipídics difosos.
- Grànuls de lipofucsina
- Acúmul de material PAS + , etc...

Tradueix l'existència de dany mitocondrial o alteració oxidativa cel.lular.

Molts autors han establert correlacions entre dades histològiques i altres paràmetres com la supervivència o el pronòstic dels malalts. Així, la majoria estableixen com a millors marcadors pronòstics la fibrosi (a més fibrosi, pitjor pronòstic), i el volum o tant per cent relatiu d'àrea muscular respecte al total (a menor percentatge d'àrea muscular, pitjor pronòstic) (37). Altres autors com Figulla (437), no troben una correlació directa entre el grau de fibrosi i el pronòstic. Argumenten que la manera de quantificar la fibrosi seria una dada molt interferida per altres paràmetres com l'edema extracel·lular, l'afectació vascular, la presència d'acumuls mitocondrials, etc... (423). Així, l'absència de fibrosi no exclou un estadi avançat (438). Aquest mateix autor, en canvi, dóna més valor a la fracció volumètrica miofibrillar (VFM) com a paràmetre més directament relacionat amb la fracció d'ejecció (437). Les troballes histològiques objectivades per biòpsia es correlacionen bé amb les necròpsiques. En canvi, com objectiven Keren i cols la correlació de dades histològiques respecte a les hemodinàmiques no seria tant bona (430).



#### 4.7.2.2. MICROSCOPIA ELECTRONICA:

S'esperava que la microscòpia electrònica (ME) donés dades diferencials per poder separar la miocardiopatia alcohòlica de les altres etiologies (440-445), però no va ser així. Tot i que la cardiomiopatia alcohòlica presenta unes lesions específiques i suggestives a microscòpia electrònica, no hi ha cap dada que, aïllada o en combinació amb d'altres que sigui patognomònica de miocardiopatia alcohòlica (142). Kantelboc i Olsen són els autors que han estudiat més específicament les troballes a ME d'aquesta entitat. A la **TAULA 3** es refereix la seva freqüència relativa, tant en formes inicials com evolucionades, referit a una sèrie de 24 malalts i 42 biòpsies. D'aquestes alteracions, es pot esmentar:

4.7.2.2.1. Alteracions mitocondrials: (56, 186, 429, 440, 447, 456). Les mitocondries augmenten en nombre, tamany i densitat. Les crestes mitocondrials es fonen i fragmenten, i les mitocondries adopten una forma arrodonida. El tamany de les mitocondries es variable, i tanmateix es poden objectivar megamitocondries. S'objectiven també inclusions intramitocondrials, probablement

**TAULA 3 . Principals alteracions objectivables en  
microscopia electrònica en la cardiomiopatia  
alcohòlica. (448)**

|                           | Formes inicials | Formes avançades |
|---------------------------|-----------------|------------------|
| Canvis nuclears           | 39%             | 100%             |
| Miofibril·lòlisi          | 27%             | 71%              |
| Anomalies banda Z         | 27%             | 45%              |
| Desestructuració          | 36%             | 57%              |
| Alteracions mitocondrials | 78,7%           | 100%             |
| Alt. tamany mitocondrial  | 33%             | 83%              |
| Figures de mielina        | 33%             | 54,7%            |
| Dilatació Túbuls T        | 39%             | 57%              |
| Hipertròfia Ret Sarcopl.  | 12%             | 33%              |
| Hipertròfia A. Golgi      | 57%             | 59%              |
| Augment glicògen          | 30,3%           | 47,6%            |
| Augment lípids            | 30,3%           | 50%              |
| Augment lisosomes         | 12,1%           | 40,4%            |
| Fibrosi Intersticial      | 24,2%           | 61.9%            |
| Augment Cel Interst.      | 9%              | 54,7%            |
| Grànuls lipofucsina       | 39,3%           | 60%              |

relacionades amb acúmuls d'agregats de crestes. es creu que totes aquestes dades són secundàries a l'anòxia, ja que es poden provocar experimentalment d'aquesta manera.

#### 4.7.2.2.2.- Miofibrillolisis:

Seria una dada present en els estadis avançats de la miocardiopatia (142,313) i que a vegades serveix per emascarar-ne d'altres. Es veu d'una manera constant en fases avançades, però no hi han canvis específics (390). S'objectiva una atenuació (56) i fragmentació en segments curts i pèrdua de la banda Z, així com disminució d'actina i de cadenes pesades (158) i una disminució de densitat miofibril·lar que tradueix una pèrdua relativa de miofibrilles (158,429). Es creu que aquesta alteració es la base de la desestructuració miocàrdica (dissarray). Es tracta d'una lesió potencialment reversible.

#### 4.7.2.2.3.- Alteracions del reticle sarcoplàsmic:

D'una forma no constant s'objectiva hipertròfia i dilatació del reticle sarcoplàsmic (429), que es veu també d'una manera més clara en fases avançades (446,448). Aquesta es pot provocar experimentalment

molt abans en el cor que en el fetge, la qual cosa suggereix, una vegada més, una diferència en la seva patogènia. Fins i tot es pot objectivar abans que la cardiopatia entri en una fase clínica (181). Corre paral·lela a l'alteració del disc intercalar (143,449).

#### 4.7.2.2.4.- Hipertròfia cel·lular cardíaca:

Les miofibrilles augmenten tant de diàmetre com de longitud. De un diàmetre normal de 5 a 12 micres, passen a un de 21-25 micres. La presència de dilatació dels discs intercalars tradueix també indirectament la hipertròfia cel·lular (450).

#### 4.7.2.2.5.- Alteracions de l'aparell de Golgi:

Es sol objectivar hipertròfia tant en fases inicials com evolucionades (448). Encara que no ha estat trobat per tots els autors. D'altres autors no objectiven cap variació.

#### 4.7.2.2.6.- Fibrosi intersticial:

Es una troballa pràcticament constant, sobretot en fases avançades i proporcional al seu grau d'evolució. L'absència de fibrosi no permet excloure la presència d'una malaltia evolucionada. Es una dada que es correlaciona bé amb la clínica i

el pronòstic (451) i que, una vegada establerta, es creu que no retrograda d'una manera valorable. Així, Kunkel en una sèrie de malalts afectes de cardiomiopatia dilatada, en alguns d'ells alcohòlica, objectiva que en un 73% d'ells la fibrosi no va evolucionar histològicament, i en un 27% d'ells va progressar en mostres obtingudes en posteriors controls.

#### 4.7.2.2.7. Canvis nuclears:

Els nuclis de les miofibril·les augmenten també de tamany com a dada indirecta de la hipertròfia cel·lular (452). Adopten una morfologia allargada i ovalada, i la cromatina es mostra laxa (447). Aquests canvis es veuen aproximadament en un 40% de formes inicials i en un 100% de formes evolucionades.

#### 4.7.2.2.8.- Edema intersticial:

A més de la fibrosi, s'objectiva un edema i augment relatiu del volum intersticial (448). Es suggereix que pot ser per acúmulo hidric (447) i que s'objectiva sols en fases avançades.

#### 4.7.2.2.9.- Canvis lisossomals:

Els lisosomes augmenten en nombre (448). Lligat amb ells, augmenten els dipòsits de lipofucsina.

#### 4.7.2.2.10.- Dipòsits citoplàsmics:

Poden ser de glucògen, lípids o lipofucsina, i adoptar una morfologia vaquolar, granular, o de partícules osmofiliques (40,142,447-448).

#### 4.7.2.2.11.- Dilatació dels Túbuls T:

Es pot objectivar en un 57% de fases evolucionades. Pot traduir alteracions funcionals d'intercanvi de  $Ca^{++}$  (448).

4.7.2.2.12.- Vasos: No se solen objectivar alteracions capilars miocàrdiques. Ocasionalment fibrosi perivascular lleu relacionada amb la fibrosi intersticial difosa (453).

Per alguns autors com Baandrup (371), no hi ha correlació entre aquestes lesions i el pronòstic. Altres, com Kuhn (47), sí que n'hi troben. A l'igual que deïam a la microscopia òptica, les dades que tenen més valor en la correlació clínic/histològica son la fibrosi i la hipertròfia, sobretot en estadis avançats (451). En estadis inicials, totes

les lesions descrites són potencialment reversibles (376). No queda clar que aquest fet es doni en estadis evolucionats.

#### 4.7.2.3. MORFOMETRIA :

La morfometria és una tècnica de valoració semiquantitativa o quantitativa de paràmetres histològics tant a microscòpia òptica com a microscòpia electrònica, per mitjà de tècniques estereològiques. Es tracta de mesures que són de difícil valoració per altres tècniques. Els principis teòrics de la morfometria es sustenten en les tècniques d'estereologia establertes per Weibel i cols (1979) (404), a la vegada fonamentats en els principis matemàtics de De Leese pel càlcul de l'error alfa en que s'incurreix. Una variant morfomètrica, la tècnica del comptatge de punts (Simple point test counting) de Weibel (404,454), permet una aproximació semiquantitativa de paràmetres que no poden ser valorats directament com són el grau de fibrosi. En patologia muscular, les

tècniques morfomètriques són d'especial ajut perquè permeten quantificar paràmetres de difícil valoració subjectiva com són la hipertròfia miofibrillar, l'augment del diàmetre cel·lular o nuclear, el grau de fibrosi, etc... D'aquesta manera, Weibel va establir uns valors de medició semiquantitativa del grau de fibrosi i del volum miofibrillar nomenats: Fracció volumètrica intersticial (VFI) i Fracció volumètrica miofibrillar (VFM). Aquests paràmetres són resultants de la medició del nombre de punts d'una reixeta quadriculada que, aplicada sobre una reproducció histològica coincideixen sobre l'àrea intersticial o miofibrillar respectivament. La relació del nombre de punts que cauen sobre miofibrilles o sobre interstici respecte el total permeten deduir el VFM i el VFI respectivament (455). Ben aviat es va objectivar que l'àrea intersticial no es correlacionava bé amb el pronòstic ni la gravetat clínica dels malalts, donat que aquest es un paràmetre molt interferit per distintes circumstàncies com l'edema endotelial, artefactes de la preparació, etc... Més valor té la fracció volumètrica de fibrosi (VFF), un paràmetre que mesura sols la part d'interstici ocupada per veritable fibrosi i que estalvia la mesura de qualsevol punt intersticial que no caigui



en una zona de fibrosi (vasos, edema ,artefacte,- etc...). Es divideix per la suma dels punts de fibrosi i miofibrilles junts (158). Emprant aquesta tecnologia, són molts els autors que troben una correlació pronòstica d'aquests paràmetres morfomètrics, fins i tot amb millor correlació que la microscòpia electrònica. Així Baandrup (420), objectiva que el VFF es correlaciona bé amb el pronòstic i amb altres tècniques de microscopia electrònica (251) i bioquímiques (456). Figulla (437), i Edwards (390), al contrari, no objectiven cap correlació entre el VFF i el pronòstic, però sí amb el VFM, pel que suggereixen que aquest hauria de ser el paràmetre a utilitzar com a mesura d'afectació miocàrdica donat que hi ha una bona correlació amb la fracció d'ejecció, la qual tradueix a la vegada l'estat de contractibilitat ventricular.

#### 4.8.- HISTORIA NATURAL DE LA CARDIOMIOPATIA

##### ALCOHOLICA:

La miocardiopatia alcohòlica incideix predominantment en barons a la tercera, quarta o cinquena dècada de la seva vida. S'ha descrit a tots els països i a totes les classes socials. La seva història natural depen essencialment del patró d'ingesta enòlica (181,157). Se sap que per desenvolupar-la es requereix una dosi mínima d'alcohol valorada per alguns autors en uns 150 g/dia, i al llarg d'un temps mínim d'evolució valorat en 10 anys, de tal manera que la dosi acumulada d'alcohol sol ser superior a 25 Kg/kg de pes. La presència de simptomatologia clínica depen de la severitat de l'afectació miocàrdica i de la disfunció ventricular (143). Molts malalts que presenten criteris de miocardiopatia dilatada per exploracions no agressives no tenen cap simptomatologia clínica (malalts subclínic) (181,335). La forma de presentació es variable. Sòlen iniciar dispnea progressiva i/o episodis de palpitations. Ocasionalment refereixen també episodis de dolor toràcic que sol ser de característiques no anginoses. No es infreqüent la forma de presentació amb embòlia pulmonar o perifèrica procedent de trombus

situats a qualsevol de les quatre cavitats. En algunes sèries s'ha valorat el període lliure desde el diagnòstic en estadi subclínic fins iniciar la simptomatologia en 1-3 anys (148,458). L'evolució posterior està en clara dependència amb si el malalt segueix bevent o no. Queda clar que totes les troballes clíniques, hemodinàmiques i histològiques inicials són potencialment reversibles si el malalt abandona la ingesta (40,109,459). Aquest fet no queda clar quan, al moment del diagnòstic, el malalt presenta un estadi avançat (139). No és correcte determinar l'estadi del malalt tan sols amb criteris clínics (NYHA) i Rx de Tòrax (425). Tampoc hi ha una correlació clara entre clínica i fracció d'ejecció (370). Hi ha malalts amb una fracció d'ejecció <30% que presenten una bona capacitat funcional (356). Aquest fet s'explica per l'existència de mecanismes compensadors (356), ja comentats prèviament. Bridgen suggereix que el curs clínic i el pronòstic depenen de la durada total de la simptomatologia abans del diagnòstic (5). L'evolució dels malalts que segueixen bevent es invariablement dolenta. Aproximadament la meitat moren en un període de 3-6 anys (110,460-461), el que suposa el doble de mortalitat que els que no beuen (143). Molts autors

remarquen que l'abstinència és el punt clar per modificar la història natural d'aquesta malaltia, fins i tot independentment del tractament i del repòs (110). La coexistència de clínica d'insuficiència cardíaca i la objectivació de paràmetres de disfunció ventricular, com la caiguda de la fracció d'ejecció, confereix específicament un mal pronòstic (346). La insuficiència cardíaca dreta no es manifesta fins aquesta fase. la causa habitual de mort és la disfunció ventricular esquerra associada o no a arítmies. Es especialment freqüent la mort sobtada, sobretot a l'inici del diagnòstic.

#### 4.9.- PRONOSTIC:

Seria interessant saber el pronòstic que presenten els malalts afectes de miocardiopatia alcohòlica en el moment del seu diagnòstic.

Aquest no és un paràmetre ben conegut i la majoria d'aproximacions en aquest sentit s'han fet en sèries de miocardiopatia idiopàtica dilatada, assumint que la miocardiopatia alcohòlica pot ser responsable d'un bon nombre d'aquestes, que oscil·la des d'un 4% a un 50% (462). Queda clar que el pronòstic d'aquests malalts depèn directament de la persistència o no de la ingesta alcohòlica, però que és globalment dolent (42, 463-468), a l'igual que ho és el pronòstic de qualsevol miocardiopatia dilatada en fase clínica. En malalts que segueixen ingerint alcohol el pronòstic evolutiu és clarament pitjor del de les sèries de miocardiopatia idiopàtica (108). Fins i tot ho és el dels malalts que han deixat d'ingerir si ja han arribat a estadis evolucionats. Els primers paràmetres pronòstics que es van utilitzar van ser els clínics i radiològics. La no homogeneïtat dels malalts en què es realitzava va crear una gran controvèrsia, amb resultats aparentment discordants (52,113). En aquest sentit, es va suggerir que una curta durada dels símptomes

implicava millor pronòstic clínic (52,176,194,469).  
l'estadi clínic (NYHA) i la Rx de Tórax inicial  
sòlen no tenir valor pronòstic (439), ja que no  
serveixen per diferenciar les miocardiopaties greus  
d'altres d'evolució menys dolenta. Tampoc els  
paràmetres que valoren la funció ventricular com  
la ventriculografia o els estudis hemodinàmics  
constitueixen un bon índex pronòstic (47,356,405,-  
423,468,470), tot i que són defensats en aquest  
sentit per alguns autors (148). Per això es va  
intentar buscar una correlació pronòstica més  
exacta amb els estudis histològics, tant de  
microscòpia òptica com electrònica. Aquests  
estudis, però, s'han fet sols en miocardiopaties  
dilatades idiopàtiques, no en alcohòlics. Dels  
paràmetres valorats per histologia, el que es  
correlaciona millor amb el posterior pronòstic dels  
malalts és la fracció volumètrica fibrillar de  
miocardi (VFM) i la fracció volumètrica de fibrosi  
(VFF) (437,471). Figulla (437,470) objectiva sols  
una bona correlació pronòstica amb el VFM i no amb  
el VFF, ja que valora que aquest es un paràmetre de  
molt difícil valoració tècnica. Estableix que un  
VFM <60% delimitaria un grup de mal pronòstic. El  
diàmetre de les miofibrilles no es correlaciona amb  
el curs de la malaltia. Altres autors (433) no

troben cap tipus de correlació amb les dades de microscòpia òptica ni en les de microscòpia electrònica (371). Tampoc la combinació de varis d'aquests factors ha servit per establir aquest índex pronòstic (148). Igualment controvertida és la discussió de la potencial reversibilitat de la malaltia una vegada iniciada l'abstinència. Sembla que, dins del grup dels abstinentes, uns malalts milloren i d'altres no, i no s'ha aconseguit establir un criteri objectiu que diferencii aquests dos subgrups (346). Es suggereix que, arribat a un punt específic de lesió miocàrdica, ni la desaparició del factor patogènic (en aquest cas la ingesta d'alcohol) seria suficient per evitar la progressió de la malaltia. També s'han intentat objectivar paràmetres pronòstics de desenvolupament d'arítmies, ja que se suposa que aquesta és la causa de mort de molts d'aquests malalts. Així, la provocació d'estimulació ventricular permetria diferenciar els malalts amb inestabilitat elèctrica i predir la possible aparició d'arítmies greus i de mort sobtada (473-474). La supervivència global depèn de la quantitat de temps transcorregut des del moment de l'inici de la clínica. D'una manera general, però bastant homogènia en varies sèries on el diagnòstic estava fonamentat en tècniques no

invasives i excloent coronariopatia, s'ha valorat la supervivència als 5 anys entre un 25% i un 40% (246). En el primer any d'evolució, la mortatilat és deguda gairebé només a episodis de mort sobtada (346). Aquesta supervivència es diferent segons si els malalts segueixen bevent o no i importa respectivament un 30%-60% als 5 anys en el primer cas i un 20% als 5 anys i un 28% als 10 anys en el segon (421,473). La supervivència acumulada en els que beuen es de 20%/malalts/any, i en els que no beuen es de 9%/malalts/any (149). Aquestes dades suposen un pitjor pronòstic que en malalts que presenten el seu primer infart agut de miocardi. Les diferents terapèutiques també incideixen sobre el pronòstic. Així, el risc de tromboembolisme ha millorat clarament amb la utilització d'anticoagulants (148), i el de mort sobtada amb la monitorització electrofisiològica i el tractament antiarítmic (272,374). L'associació de clínica d'insuficiència cardíaca i caiguda progressiva dels paràmetres de funció ventricular esquerra (VFM, fracció d'ejecció, etc...), empitjora clarament la supervivència (475), amb una mortalitat específica d'aquest grup de 60% als 3 anys (143). Els problemes derivats de la simptomatologia d'abstinència en la fase aguda no semblen augmentar la mortalitat



d'aquests malalts (476). Unicament cal vigilar la supressió brusca dels beta-bloquejants (477). Així mateix, en aquests malalts es important independitzar altres causes no cardiopàtiques de mortalitat (476-478). En algunes sèries de malalts abstinentes, la supervivència a 10 anys arribà a ser superior al 90% (479), el que porta a destacar, una vegada més, la importància de l'alcohol com a factor patogènic causal i la importància de l'abstinència.

#### 4.10.- TRACTAMENT:

L'abstinència alcohòlica és el punt més important del tractament d'aquest malalts (459). Fora d'aquesta mesura, cap d'altra s'ha manifestat com efectiva en el tractament etiològic de la miocardiopatia alcohòlica (480-482). Inicialment es va suggerir que el repòs perllongat millorava l'evolució, però això no ha estat confirmat i fins i tot pot estar contraindicat (346). L'únic paràmetre que sembla canviar amb el repòs perllongat és la cardiomegàlia (52,110). En l'estadi preclínic no es coneix cap mesura terapèutica que consegueixi evitar la progressió del malalt que segueix bevent. En la fase clínica son molts els fàrmacs que s'han provat, sense resultat clar. Passarem a comentar-los.

4.1.1.- Digoxina: està indicada en els malalts amb fibril·lació auricular per controlar la freqüència cardíaca. No queda clar que estigui indicada com a tractament de la insuficiència cardíaca, degut als seus efectes arritmògens (5,483). Cal monitoritzar bé l'equilibri iònic per prevenir els

episodis de hipocalièmia i hipomagnesèmia que presenten freqüentment aquests malalts.

4.10.2.- D'altres agents inotrópics positius: La dopamina i la dobutamina augmenten la freqüència cardíaca i disminueixen el temps de relaxació sense modificar la pressió telediastòlica, per això no s'han demostrat útils. Unicament la dobutamina disminueix la pressió diastòlica mínima (484-486). L'efecte d'altres inotrópics positius com l'amrinona tampoc no ha conseguit millorar el pronòstic (487).

4.10.3.- Beta-bloquejants: Aquest tractament es va proposar des de la prespectiva que hi hauria un augment de catecolamines i així bloquejar els beta receptors (488-490). S'han demostrat efectius durant l'abstinència, però no com a tractament de fons, essent perillós disminuir-los bruscament (477-488). L'únic efecte positiu es la milloria de la distensibilitat ventricular que no es tradueix, però, en milloria clínica (105-484). Tampoc els beta-bloquejants cardioselectius com el pindolol han aportat un efecte terapèutic clar (490).

4.10.4.-Nitrits: El nitroprusiat disminueix la pressió telediastòlica mínima i la telediastòlica. Té un efecte agut beneficiós, però no aporten beneficis a llarg termini.

4.10.5.- Verapamil: Recentment s'ha suggerit que l'efecte cardiodepressor de l'alcohol es pot prevenir experimentalment, però no s'ha asseverat clarament (257).

4.10.6.-Amiodarona: Es el fàrmac d'elecció en el tractament de les arítmies en malalts amb miocardiopatia dilatada. Donat que la incidència d'arítmies és molt elevada (90% als 3 anys), és un fàrmac a tenir en compte tot i els seus efectes ionotrópics i cronotrópics negatius (491).

4.10.7.- Descoagulació: La utilització d'heparina està indicada a la fase aguda de l'embolisme sistèmic o pulmonar. Els cumarínics han estat emprats de manera sistemàtica per alguns autors, sense que hi hagi evidència que siguin beneficiosos (5,346). Altres autors indiquen la descoagulació sistemàtica si no hi ha contraindicació una vegada establert el diagnòstic de miocardiopatia alcohòlica (148).

#### 11.8.- Antagonistes del Ca<sup>++</sup>:

Són uns fàrmacs d'utilitat teòrica des del punt de vista patogènic donat l'acúmul de Ca<sup>++</sup> miofibrillar que presenten aquests malalts. El seu ús es veu, però, interferit per l'efecte ionotròpic negatiu i cronotròpic negatiu (492).

4.10.9.-Tiamina: En l'actualitat el seu ús sistemàtic no sembla aconsellable (481).

4.10.10.-Quelants: Donat que alguns autors han suggerit que la patogènia de la miocardiopatia alcohòlica pot estar mediatitzada per acúmul d'alguns metalls, s'ha suggerit l'ús d'EDTA. No s'han observat resultats positius.

4.10.11.- Antivírics: Ja que no queda clar el paper que juguen els virus en la patogènia de la miocarditis en el context de la miocardiopatia dilatada, alguns autors suggereixen l'ús sistemàtic en aquests malalts d'Interferon i Ribavirina. No s'han referit resultats concloents.

4.10.12.- Tractament de base: Com a tots els malalts amb insuficiència cardíaca greu, és

aconsellable la restricció hidrica, dieta asòdica i repòs relatiu. Cal controlar els nivells de K, Mg i P i assegurar un aport nutritiu correcte. No s'ha d'aconsellar el tractament amb antabús ja que aquest fàrmac pot augmentar els nivells de catecolamines i causar arítmies (5).

4.10.13.- Transplantament cardíac: Actualment és l'única mesura terapèutica possible en els malalts amb cardiomiopatia dilatada d'evolució progressiva. En el cas de la cardiomiopatia alcohòlica no hi han dades de recidiva de la malaltia sobre el cor transplantat cas que el malalt persisteixi en la seva ingesta. La immunodepressió i l'agressió quirúrgica que comporta són mal tolerades per aquests malalts.

**5.- PLANTEJAMENT DEL TREBALL:**

Tal i com hem resumit en la revisió bibliogràfica prèvia, en el moment del diagnòstic no s'ha descrit cap tipus de correlació entre les troballes histològiques i la resta de paràmetres clínics, dosi total d'alcohol acumulada i exploracions complementàries. S'ha vist que tant les manifestacions clíniques com les troballes objectivades per mètodes no invasius (ECG, Rx Tòrax, Ecocardiograma, Ventriculografia isotòpica, etc...) o invasius (hemodinàmica, registre de pressions ventricular, etc...) són potencialment reversibles en alguns malalts quan deixen d'ingerir alcohol, però no en tots. No es coneixen els factors dels quals depèn aquest fet. Per tot això, plantejem les següents



## 5.1. HIPOTESIS DE TREBALL:

1.- A la cardiomiopatia alcohòlica existeixen diferents graus evolutius de lesió histològica segons que hi hagi més o menys miocitolisi, hipertrofia i fibrosi. Es possible que existeixi una correlació entre els paràmetres clínics i d'exploració complementària i les diferents alteracions histològiques miocàrdiques.

2.- El temps d'ingesta alcohòlica i la dosi total acumulada d'etanol ingerida pel malalt han de ser els principals factors causals tant de la lesió histològica cardíaca com de l'aparició o no de manifestacions clíniques.

3.- Si bé els malalts alcohòlics poden presentar un cert grau de desnutrició, probablement la malnutrició per sí mateixa no tindria un paper fonamental en la gènesi de la miocardiopatia alcohòlica.

4.- Donades les semblances estructurals entre miocardi i el múscul esquelètic, és d'esperar que l'efecte tòxic de l'alcohol ambdues localitzacions sigui semblant i que es puguin trobar una bona correlació entre elles.

**5.2.** Amb aquestes hipòtesis , plantegem un treball d'estudi transversal de la miocardiopatia alcohòlica al moment del seu diagnòstic, amb els següents

### **OBJECTIUS :**

1.- Descripció i valoració qualitativa , semi-quantitativa i quantitativa de les alteracions estructurals (grau d'hipertròfia, miocitolisi i fibrosi) de la miocardiopatia alcohòlica al moment del seu diagnòstic.

2.- Estudi de la correlació entre les característiques estructurals de la cardiomiopatia alcohòlica i els paràmetres obtinguts per mètodes no invasius:

- classe clínica segons els criteris de la NYHA.
- paràmetres ecocardiogràfics amb mesures dels diàmetres telesistòlic i telediastòlic, fracció d'escurçament i massa ventricular esquerra.

- fracció d'ejecció ventricular esquerra mesurada per ventriculografia isotòpica.
- dades hemodinàmiques (pressió telediastòlica pre i postangiografia i fracció d'ejecció).

3.- Estudi de la correlació entre les característiques estructurals de la cardiomiopatia alcohòlica , la dosi diària, temps d'ingesta alcohòlica i dosi total acumulada.

4.- Estudi de la relació entre les característiques estructurals de la cardiomiopatia alcohòlica i l'estat nutricional dels malalts.

5.- Estudi de la correlació entre les alteracions histològiques cardíaques i les lesions musculars perifèriques.

## **6.- MATERIAL I METODE:**

### **6.1.- Malalts:**

#### **6.1.1. Criteris de selecció i**

**6.1.2. Criteris de inclusió:** Donades les dificultats de valoració de la ingesta enòlica d'una manera fiable i de posterior maneig del malalt, es va decidir seleccionar sols malalts barons. Per a la selecció i inclusió dels malalts:

a.- Es va realitzar un primer estudi aleatoritzat d'una sèrie de 46 alcohòlics crònics que van acudir al dispensari de la Unitat de Alcoholologia ( 2.500 visites/ any amb 500 nous casos/any), als que es va practicar un estudi cardíac no invasiu, seleccionant als que van presentar una fracció d'ejecció menor del 50% i/o dades ecocardiogràfiques de cardiomiopatia dilatada sense que es pugés objectivar altra causa que no fós l'etanol. Es van incloure així 5 malalts amb miocardiopatia alcohòlica subclínica (11% del total). Així mateix, es va comprovar en aquesta sèrie que el 32% dels malalts que habien consumit una dosi total acumulada de etanol per Kg de pes corporal de 20 Kg/Kg, estaven afectes d'una miocardiopatia subclínica. Per aquest

motiu, a continuació, es va decidir utilitzar la dosi de 20 Kg/Kg de ingesta enòlica com criteri inicial de selecció dels malalts, junt amb les probes cardiològiques no agressives. Es va interrogar a un total de 224 malalts sense clínica d'insuficiència cardíaca que van acudir al Dispensari de la Unitat de Alcoholologia o que van ingressar en el Servei de Medicina Interna General (1100 malalts /any, 45% d'ells barons). D'ells, 37 consumien amb seguretat una dosi d'etanol superior a 20 Kg/kg, i 5 tenien una fracció d'ejecció < 50%, sense altres dades de patologia cardíaca que no fós el consum d'etanol.

b.- En el mateix període, van acudir a urgències 17 malalts amb insuficiència cardíaca segons els criteris de la TALLA IV, sense que es pogués objectivar cap altra causa de la seva malaltia que no fós el consum d'etanol.

En total, es van incloure 27 malalts, 10 amb miocardiopatia subclínica i 17 amb miocardiopatia clínica. Es va poder obtenir biòpsia endomiocàrdica en 24 d'ells.

T A U L A 4 Criteris diagnòstics utilitzats  
d'insuficiència cardíaca.

CRITERIS MAJORS:

- Dispnea paroxística nocturna i ortopnea
- Edema pulmonar agut
- Estertors pulmonars
- Cardiomegàlia
- Galop R<sub>3</sub>
- Ingurgitació iugular
- Reflux hepato-iugular
- Hipertensió venosa (16 cm H<sub>2</sub>O)
- Temps de circulació 25 segons

CRITERIS MENORS:

- Dipsnea d'esforç
- Tos nocturna
- Taquicàrdia > 120 batecs x'
- Hepatomegàlia
- Vessament pleural
- Edema maleolar
- Capacitat vital reduïda en una tercera part

CRITERI MAJOR O MENOR:

- Pèrdua de pes > 4,5 Kgs en 5 dies en resposta al tractament.

Diagnòstic segur: 2 criteris majors o un major i un menor.

Els malalts inclosos en l'estudi van ser informats detalladament i habien de manifestar el seu consentiment per escrit segons imprés adjunt (anexe 1).

**6.1.3. Criteris d'exclusió:** Previ a la inclusió dels malalts es va realitzar un estricte diagnòstic diferencial en base a les següents dades:

- L'existència de cardiopatia isquèmica es va descartar per dades clíniques, electrocardiogràfiques i per coronariografia. L'exclusió d'altres tipus de miocardiopatia no dilatada (hipertròfica, restrictiva, valvular, pericarditis, etc...), es va fer per criteris ecocardiogràfics. La miocardiopatia hipertensiva es va descartar per criteris clínics i medicació repetida de tensió arterial basal, així com l'estudi del fons d'ull per descartar la presència de retinopatia hipertensiva. Les miocardiopaties tòxiques (cobalt) es van excloure per història epidemiològica dirigida i medicació específica del tòxic en qüestió quan hi havia una sospita clínica. La miopatia per déficit de tiamina es va descartar amb la valoració de l'activitat transketolasa. Les miocardiopaties deficitàries específiques (Seleni, Magnesi...) es



van descartar per història epidemiològica i valoració específica quan hi havia una sospita clínica fonamentada. Les miocardiopaties infeccioses i parasitàries es varen descartar per criteris clínics i determinacions serològiques específiques (enterovirus, influenzae, citomegalovirus, toxoplasma, leptospira, triquina, etc...). Les miocardiopaties hipotiroïdea i hiperparatiroides es van descartar per les determinacions hormonals específiques quan hi havia sospita clínica. Les miopaties per dipòsit es van descartar per criteris clínics i histològics. L'hemocromatosi es va excloure per clínica i medicació de ferritina sèrica, així com per la tinció de les mostres miocàrdiques amb tinció per ferro (PERLS). L'amiloïdosi cardíaca es va descartar fent una tinció de Vermell-Congo a la preparació histològica miocàrdica. La displàsia aritmogènica de ventricle dret es va descartar per angiografia ventricular.

Els malalts inclosos en l'estudi van ser informats detalladament i havien de manifestar el seu consentiment per escrit segons imprès adjunt (annex 1). Si manifestaven no seguir l'estudi, s'excloïen del mateix.

## **6.2. Càlcul de la mostra:**

Es va realitzar amb la metodologia comentada a l'apartat 6.1.1.a (criteris de selecció i inclusió), tenint en compte l'estudi previ realitzat, segons el que es preveia detectar malalts amb alta probabilitat de tenir una miocardiopatia alcohòlica subclínica. D'aquesta manera, esperavem aconseguir aproximadament uns 20 malalts/any.

## **6.3. Durada de l'estudi:**

L'estudi es va iniciar el mes de Juny de l'any 1986 i va finalitzar el mes de Gener de l'any 1988, el que suposa una durada efectiva de 1 any i mig.

#### **6.4.- Protocol d'estudi:**

A tots els malalts que complien els criteris d'inclusió, se'ls va realitzar, per aquest ordre:

a.- Història clínica detallada, amb especial objectivació del temps i quantitat d'ingesta alcohòlica.

b.- Exploració física.

c.- Radiografia simple de tòrax pòstero-anterior

d.- Electrocardiografia convencional de tres canals.

e.- Valoració de l'estat nutritiu, amb els següents paràmetres:

- Enquesta epidemiològica

- Estudi antropomètric

-pes real

-pes ideal ( S'obtindrà segons la fórmula de Lonenz :

P. I : Talla-100

Talla-150/4

-% pes real/pes ideal (513)

La valoració de **proteïna muscular** es va determinar per (514-616):

- Mesura del plec tricipital i del perímetre braquial del braç no dominant (PB).

- Càlcul del perímetre muscular del braç (PMB).

$$PMB = P \text{ braç (mm)} - \text{Plec tricipital (mm)} / 2$$

- Càlcul de l'àrea muscular del braç (AMB), segons el nomograma de Gurney (**anexe 2**).

- Càlcul de l'àrea grassa del braç (AGB)

- Càlcul de la massa magra corporal (MMC).

- Determinacions plasmàtiques:

Proteïnes totals

Albúmina

Prealbúmina

Proteïna unida al retinol

f.- Estudi analític:

Analítica de rutina (SMA), que inclou hemograma, recompte leucocitari, plaquetes, protrombina, ionograma (Na, K, Ca, Mg), GOT, GPT, GGT, FA, Glucèmia i Creatinina. Sediment Urinari i proteïnúria.

Alcoholèmia i alcoholúria

Enzims cardíacs i musculars

Mioglobinaèmia

Estudi lipídic (Colesterol HDL, LDL i lipidograma)

g.- Estudi hemodinàmic:

Càlcul de cabal cardíac

Registre de pressions d'alta fidelitat amb un catèter Millar.

Angiografia del Ventricle esquerre amb Hexabrix

Coronariografia segons tècnica habitual.

h.- Biòpsia endomiocàrdica: Es va realitzar durant el mateix cateterisme mitjançant l'emplaçament d'un

introductor llarg (Cordis 501-612) montat en un pig-tail marcat amb l'ajut d'un "cordis forceps" Nº Cat 502-300. Tant l'estudi hemodinàmic com la biòpsia miocàrdica es varen detenir si les condicions hemodinàmiques del malalt ho van aconsellar. Si les condicions dels malalt ho van permetre, es van obtenir 3 mostres per biòpsia de ventricle esquerre.

## 6.5. Descripció de la metodologia per estudis estructurals:

### 6.5.1.- Estudi estructural muscular perifèric:

Biòpsia muscular perifèrica: es va realitzar amb agulla de Bergström a deltoïdes del braç no dominant. La mostra obtinguda es va processar per congelació amb Nitrògen líquid per a posterior realització de bateria histoquímica (HE, NADH, TRC, ORG, ATP-asa, Oil-red, esterasa inespecífica) segons tècnica convencional (490). Es va valorar la presència de qualsevol dada suggestiva de miopatia (necrosis, atròfia, alteracions en les reaccions de tipus oxidatiu ), valorant subjectivament per dos observadors diferents els canvis patològics des de:

|     |                |
|-----|----------------|
| 0   | no existència  |
| +   | canvis lleus   |
| ++  | canvis marcats |
| +++ | canvis severos |

Els paràmetres a valorar van ser:

1.- Necrosi

1.a. Presència de fibres hipercontracturades que es tenyeixen més a totes les tincions.

1.b. Presència de fibres fantasmes que es tenyeixen malament a totes les tincions.

1.c. Presència de fagocitosi d'una fibra.

2.- Existència de fibres en anell

3.- Presència de mioblastes

4.- Presència de miotúbuls

5.- Presència de fibrosi

6.- Presència de cèl·lules inflamatòries :  
polinuclears (aguda) o limfòcits (crònica)

7.- Presència de basofilia

8.- Necrosi focal: vaquoles autofàgiques

9.- Nuclis interns >10%

10.- Presència de fibres mossegades en nombre  
> 10% de les fibres

11.- Dipòsits subsarcolèmics

12.- Percentatge de fibres tipus 1/11.



Així mateix, es va practicar estudi morfològic muscular, utilitzant un planímetre HP-9111 A connectat a un ordinador HP-9845. Es va medir sobre ampliació fotogràfica (30x20) a 450 augments d'una tinció ATP-asa Ph 9,4. En cada tipus de fibra es va medir la mitja dels diàmetres transversals i l'àrea mitja. Les mostres es van obtenir d'una manera aleatoritzada. Es van aplicar els criteris d'atròfia i d'hipertròfia muscular segons Walton.

#### 6.5.2.- Estudi estructural de miocardi:

Els fragments obtinguts en la biòpsia miocàrdica van ser recollits al Laboratori d'hemodinàmica. Un d'ells va ser fixat immediatament en solució tamponada (Carson) i processat automàticament per ser embegut (Histomat 3000) en substàncies plàstiques tipus metacrilat (JB 4-Polyscience). D'aquesta mostra inclosa en plàstic es van obtenir seccions de 2-3 micres de gruix en el microtom Reichert amb gavineta de Tungstè. Es va procedir a la seva tinció amb hematoxilina-eosina, blau de Toluidina, Vermell Congo i Malachite-Green (**anexe 3**). Una altre de les mostres va ser fixada en glutaraldeïda per a posterior inclusió en plàstic (Durcopan<sup>®</sup>) i realització de talls semifins que varen ser tenyits amb blau de Toluidina. Aquesta segona inclusió permetria, mitjançant talls ultrafins l'estudi a microscòpia electrònica per a posteriors estudis.

### **6.5.3.- Estudi morfològic òptic:**

De les seccions obtingudes de les peces incloses en metacrilat, es va valorar específicament:

#### **6.5.3.1. Paràmetres de valoració qualitativa :**

Per tots ells es va emprar l'escala:

- 0: no aparent
- +: canvis mímis
- ++: canvis aparents
- +++: canvis marcats

##### **6.5.3.1.1. Fibrosi: Es va valorar de 0 a +++**

- 0: no existència
- +: existència en una àrea  
<10%
- ++: existència en una àrea  
compresa entre un 10-25%
- +++: fibrosi marcada en una àrea  
>25%.

**6.5.3.1.2. Hipertròfia miofibril·lar:** Es va valorar de 0 a +++.

- 0: no signes d'hipertròfia
- +: hipertròfia lleu
- ++: hipertròfia marcada
- +++ : severa hipertròfia

**6.5.3.1.3. Hipertròfia nuclear:** 0 a +++

- 0: no signes d'hipertròfia
- +: hipertròfia lleu
- ++: hipertròfia marcada
- +++ : severa hipertròfia

**6.5.3.1.4. Vaquolització:** 0 a +++

- 0: no existència de vaquolització
- +: existència de vaquolització en <10% de fibres
- ++: existència de vaquolització en 10-25% de fibres
- +++ : existència de vaquolització en > 25% de fibres

#### **6.5.3.1.5. Desorganització miofibril·lar:**

**(0 a +++)**

0: no desorganització

+: existència de lleu desorganització

++: existència de desorganització marcada

+++: existència de desorganització severa

#### **6.5.3.2. Paràmetres de valoració semiquantitativa :**

Es van valorar amb la tècnica del Simple Point Test Counting (comtatje de punts) sobre fotografies de tallis de 2-3 micres a 400 augments, tenyits amb la tinció Malachite-Green per a valorar l'existència de fibrosi.

Aquesta tècnica consisteix en l'aplicació d'una reixa quadriculada sobre fotografia i fer el comtatje de punts d'intersecció que coincideixen sobre una zona de fibrosi, interstici no fibròtic i miofibrilles (295). Quan hi varen haver dubtes en la identificació d'un punt, es va recórrer a la

preparació original per a identificar-ho correctament. Es van valorar un mínim de 1000 punts per cometre així en un error alfa inferior a un 5% segons càlcul basat en la fórmula de Hally per l'error estàndar i en la de Burry per la progressió mitja (493).

Amb aquestes mesures s'obtenen els següents paràmetres:

**6.5.3.2.1.- Fracció volumètrica miofibrillar (FVM)**

**(%total):** resultat de dividir el nombre de punts que coincideixen sobre miofibrilles per la suma d'aquests més els que coincideixen sobre fibrosi.

$$FVM = \frac{P_m}{P_m + P_f}$$

**6.5.3.2.2.- Fracció volumètrica intersticial (FVI)**

**(% total):** resultat de dividir el nombre de punts que coincideixen sobre interstici( fibrós o no) per la suma d'aquests més els que coincideixen sobre miofibrilles.

$$FVI = \frac{P_i}{P_m + P_f + P_i}$$

**6.5.3.2.3.- Fracció volumètrica de fibrosi (FVF) (% total):** resultat de dividir el nombre de punts que coincideixent sobre fibrosi per la suma d'aquests més els que coincideixen sobre miofibril·les. En aquest paràmetre s'obvia la valoració de l'interstici no fibrós.

$$FVF = \frac{P_f}{P_m + P_f}$$

**6.5.3.3. Paràmetres de valoració quantitativa :**

Es van valorar per tècnica morfomètrica sobre fotografia a 400 augments d'una ampliació de 30x20 cm en color d'una tinció de Malachite-Green de 2-3 micres de gruix. Es va utilitzar el planímetre HP 9111A connectat a un ordinador HP-9845. La fotografia incloïa tota la mostra quant era possible . Si no, se'n realitzaven 2 o tres a fi de garantir que es valorava un mínim del 80% de la mostra. Es varen medir els següents paràmetres:

**6.5.3.3.1. Diàmetre transversal mig miofibrillar:** com a mesura objectiva d'hipertròfia miofibrillar. Es mesurava en un mínim de 400 miofibrilles quan hi eren o, si no, en totes les que es visualitzaven.

**6.5.3.3.2. Àrea cel·lular mitja:** com a mesura objectiva d'hipertròfia miofibrillar. Es mesurava en un mínim de 400 miofibrilles quan hi eren o, si no, en totes les que es visualitzaven.



7.- METODOLOGIA PER A LA VALORACIO DE RESULTATS.

### 7.1. ESTUDI ESTADÍSTIC:

Totes les dades del projecte van ser emmagatzemades en una base de dades permanent i interactiva que facilita la ulterior aplicació dels diferents paràmetres d'anàlisi univariat i multivariat (BMDP) (493-496), amb l'ajut d'un ordinador Helwett-Packard HP-216 connectat a l'ordinador de la Universitat Central de Barcelona. A tots els paràmetres obtinguts s'els hi va realitzar un test de normalitat (Shapiro-Wiks -W-) per a determinar la validesa de les proves paramètriques o no. Als paràmetres normals es va aplicar un test de Chi-quadrat corregit (Yates), una T de Student o una prova de correlació lineal (r) segons que es tractés de comparar variables qualitatives entre sí, qualitatives amb quantitatives o quantitatives entre sí respectivament (495). Per mostres petites, es va utilitzar la prova exacta de Fisher. En el cas de paràmetres no paramètrics, es van utilitzar les proves no paramètriques de Kruskal-Wallis i Mann-Withney (497-498). Quan l'estudi univariant va donar més d'un factor amb significació, es va realitzar amb ells un estudi multivariant (499). S'acceptà com a grau de significació una p inferior a 0,05.

## **7.2. LIMITACIONS DEL PRESENT ESTUDI.**

Les limitacions del present estudi venen donades per la dificultat de detectar i incloure malalts amb les característiques esmentades. El baix nombre de malalts previsible i les característiques del disseny del estudi fan que les conclusions no siguin extrapolables a la població general d'alcohòlics. Es tracta, doncs d'un estudi descriptiu i de correlació entre les variables observades dintre la població de malalts alcohòlics que consulten a la Unitat de Alcohologia o que ingressen per insuficiència cardíaca al Departament de Medicina de l'Hospital Clínic de Barcelona.

### 7.3.- SISTEMATICA PER A LA REALITZACIO DEL TREBALL.

Aquest treball ha estat realitzat dintre del Grup d'Investigació Muscular del Servei de Medicina Interna General de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, del qual el doctorando forma part des de l'any 1982, i utilitzant el seu material i instal·lacions. Tots els seus membres hi han col·laborat d'alguna manera. Tot i així, el doctorando ha contribuït personalment en la detecció i selecció dels malalts, ha fet personalment el recull de l'anamnesi i la valoració de l'exploració física, la valoració de les dades antropomètriques i càlcul de l'estudi de nutrició, la biòpsia muscular perifèrica i les tècniques d'inclusió, els talls histològics, les tincions immunohistoquímiques, les microfotografies i l'estudi morfològic, tant del teixit miocàrdic com del múscul perifèric. Va ser un dels dos observadors en la valoració dels paràmetres subjectius

histològics i ha realitzat el càlcul estadístic en col.laboració amb d'altres membres d'aquest grup i del Departament d'Estadística de la Universitat de Barcelona.

**8.- RESULTATS**

## **8.1. DADES EPIDEMIOLÒGQUES:**

### **8.1.1.- Durada de l'estudi:**

L'estudi es va iniciar el Juny de 1986 i va finalitzar el Gener de 1988. Això suposa una durada d'un any i mig. La inclusió dels malalts va ser homogènia durant aquest temps.

### **8.1.2.- Nombre de malalts:**

Es van incloure un total de 27 malalts, 10 subclínic i 17 amb una miocardiopatia alcohòlica clínica. En 24 d'ells es va aconseguir realitzar estudi histològic miocàrdic.

### **8.1.3.- Característiques generals dels malalts:**

**8.1.3.1. Edat:** La mitja d'edat d'aquests 27 malalts va ser de 46,03 anys, amb una mitjana de 46 anys, una desviació estàndard de 8,53 uns extrems de 30 i 59 anys respectivament i un rang de 29 anys.

**8.1.3.2. Sexe:** Tots els malalts inclosos eren barons. Hem esmentat ja a la fase de selecció els motius que ens van induir a marcar aquest criteri de selecció.

**8.1.3.3. Característiques socio-econòmiques:** Dels 27 malalts inclosos, 21 eren residents a la ciutat de Barcelona, 4 a l'àrea metropolitana de Barcelona i 2 d'ells a d'altres ciutats. Quatre malalts no tenien domicili fixe, la qual cosa va dificultar el seu control. Disset malalts tenien unes característiques socio-econòmiques pròpies de classe social mitja, 3 d'ells de classe social mitja/baixa i 7 de classe baixa. Cap dels malalts es podia considerar indigent.

**8.1.3.4. Hèbit tabàquic:**

Dels 27 malalts, 6 no referien en cap moment de la seva vida haver fumat. La quantitat mitja de tabac consumida va ser de 24,85 paquets/any, amb una mitjana de 20, una desviació estàndard de 23,01 i uns extrems de 0 i 92.



## **8.2. VALORACIÓ DE LA INGESTA ALCOHOLICA:**

**8.2.1. Ingesta diària d'alcohol:** Per interrogatori dirigit als malalts o als seus familiars si era necessari, la mitja d'ingesta d'alcohol que van referir els malalts va ser de 200,18 g/dia, amb una mitjana de 190 g/dia , una desviació estàndard de 75,86 i uns extrems de 380 i 100 g/dia.

**8.2.2. Tipus d'ingesta d'alcohol:** 20 malalts (74%) referien una ingesta contínua, i 7, (26%) discontinua. Donat que el tipus de beguda alcohòlica està demostrat que no té relació amb el desencadenament de la patologia orgànica relacionada amb l'alcohol, no es va quantificar el consum específic per tipus de begudes. De tota manera, en aquesta sèrie, els malalts referien majoritàriament consumir vi, cervesa i conyac. Només en 2 casos la ingesta era a expenses de ginebra o whisky exclusivament.

### **8.2.3. Temps d'ingesta alcohòlica**

La majoria de malalts havien iniciat la seva ingesta abans dels 20 anys. La durada mitja de la ingesta d'alcohol (anys d'ingesta) va ser de 23,39 anys, amb una mitjana de 22,6 anys, una desviació estàndard de 10,65 anys i uns extrems de 10 i 39

anys respectivament. Cap malalt presentava una ingesta inferior als 10 anys de durada, però en dos malalts es va valorar la durada de la seva ingesta justament en uns 10 anys.

#### **8.2.4. Dosi acumulada d'alcohol (DTA i DTA/Kg):**

Aquest paràmetre es va calcular multiplicant la ingesta diària o setmanal mitja que referien els malalts, pel període de temps total d'ingesta (DTA). La **DTA/Kg** es va calcular dividint el paràmetre anterior pel pes corporal expressat en Kg i referit en unitats Kg/Kg. La dosi mitja total acumulada va ser de 26.43 Kg/Kg, amb una mitjana de 22,6, una desviació estàndard de 10,68 i uns extrems de 14 i 53,2.